Aus der Frauenklinik der Freien Universität Berlin
(Städtische Frauenklinik Charlottenburg)
Direktor: Professor Dr. med. Herbert Lax

DER GEHALT DES PLAZENTARGEWEBES AN FIBRINOLYTISCHEN GEWEBSAKTIVATOREN UNTER NORMALEN UND PATHOLOGISCHEN VERHÄLTNISSEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bernd-Rainer Voss
aus Mainz

1969

Druck:
ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.
DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der Frauenklinik der Freien Universität Berlin
(Städtische Frauenklinik Charlottenburg)
Direktor: Professor Dr. med. Herbert Lax

DER GEHALT DES PLAZENTARGEWEBES AN FIBRINOLYTISCHEN GEWEBSAKTIVATOREN UNTER NORMALEN UND PATHOLOGISCHEN VERHÄLTNISSEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bernd-Rainer Voss
aus Mainz

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz Naumann
Referent: Priv. Doz. Dr. med. Hartmut Hoffbauer
Korreferent: Professor Dr. med. Hans-Joachim Dulce

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 9. Mai 1969

Seite

INHALTSANGABE

A. Einleitung 5

1. Das Problem der "Afibrinogenämie intra oder post Partum" 5

2. Der Mechanismus der Fibrinolyse im menschlichen Organismus 7

3. Literaturbesprechung 11

4. Aufgabenstellung der Arbeit 16

B. Material und Methodik 17

C. Ergebnisse 28

Ia. Die lytische Aktivität des Plazentar- und Deziduagewebes im Nativextrakt 38

Ib. Die lytische Aktivität des Plazentar- und Deziduagewebes im KSCN-Extrakt 39

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des Aktivatorengehaltes der untersuchten Gewebsstücke im Nativ- und KSCN-Extrakt 42

II. Der Proaktivatorgehalt der Plazenten von Frauen mit normalem und pathologischem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf 43

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des Proaktivatorengehaltes der untersuchten Gewebsstücke 51

III. Untersuchungen über den Einfluß fibrinolytischer Gewebsaktivatoren der Plazenta auf das periphere Blut 52

D. Diskussion 61

E. Zusammenfassung 64

F. Schrifttumsverzeichnis 65

A. EINLEITUNG

1. Das Problem der "Afibrinogenämie intra oder post partum"

Seit ungefähr 60 Jahren weiß man, daß gewisse Schwangerschafts- und Geburtszustände von einer mehr oder weniger ausgeprägten Ungerinnbarkeit des Blutes begleitet sein können. Henkel (14) und De Lee (9) waren es, die als erste auf eine Gerinnungsstörung hinwiesen. De Lee sprach von einer "hemophilia like condition". Als erster hatte anscheinend Jervell (15) im Jahre 1921 festgestellt, daß diese Ungerinnbarkeit auf einem Mangel an Fibrinogen beruhte. Aber erst durch Dieckmann (10) (1936) wurde der Defibrinierungsmechanismus näher erläutert und die Grundlagen für die noch heute gültigen Theorien geschaffen. Danach dauerte es noch fast 15 Jahre, bis weitere Untersucher sich mit der Thematik befaßten. Dabei stellte es sich heraus, daß die Defibrinierung besonders bei der vorzeitigen Lösung der normalsitzenden Plazenta (Dieckmann (10), Weiner und Mitarb. (38), Schneider (30), Käser (17), Ostreich und Mitarb. (25), aber auch bei Rh-Inkompatibilitäten (Weiner und Mitarb. (39), Peckham und Mitarb. (26)), bei Fruchtwasserembolien (Weiner und Mitarb. (40), Albrechtsen und Mitarb. (3), Sandmire und Mitarb. (29), Slunsky (31)) und bei Aborten (Soulier und Mitarb. (32), Runge und Mitarb. (28)) zustande kam.

Wie kommt es nun zur Entstehung solcher Afibrinogenämien?
Über die näheren Ursachen, die zum Verschwinden des Fibrinogens führen, existieren vorläufig nur Hypothesen. Nach Schneider (30) soll die Einschwemmung der Gewebsthrombokinase (Thromboplastin) aus der Plazenta in die mütterliche Blutbahn zu einer intravaskulären Gerinnung des strömenden Blutes führen. In diesem hyperkoagulämischen Stadium erfolgt ein partieller Verschluß von Kapillaren, Arteriolen und Venolen lebenswichtiger Organe. Die Folge davon ist eine Defibrinierung des Blutes, verursacht durch den erhöhten Verbrauch an Fibrinogen. Fast immer kommt es nun sekundär als Folge der Fibrinanhäufung und des Schockes zu einer Aktivierung des fibrinolytischen Systems.

Die Fibrinthromben werden schnell gelöst, so daß die Patientinnen nicht an der intravasalen Gerinnung, sondern an der nun einsetzenden unstillbaren Blutung aus dem uterinen Wundbett ad exitum kommen. Über welche Mechanismen die Aktivierung des fibrinolytischen Systems erfolgt, ist noch ungeklärt. Möglich ist eine durch den Schock erfolgende Auslösung über vegetative Gesamtumschaltungsvorgänge. (Niesert, 23). Von anderen Autoren (Lepage, Esquem und Petit, 19; Tagnon und Petermann, 36) wird angenommen, daß die Defibrinierung allein durch eine extrem gesteigerte Fibrinolyse entsteht.

Die Aktivierung des fibrinolytischen Systems kann primär ohne vorherige Aktivierung von Gerinnungsvorgängen zustande kommen. Fibrinolytisches Material (z. B. Lysokinasen, Profibrinolysokinasen, Fibrinolysokinasen, Profibrinolysin, Fibrinolysin) soll aus dem Uterus und der Plazenta in die Blutbahn eingeschwemmt werden. Die Aktivierung des fibrinolytischen Systems kann dabei so stark werden, daß nicht nur gebildetes Fibrin, sondern auch das Fibrinogen angegriffen wird. Dieser Vorgang wird als Fibrinogenolyse bezeichnet. Tritt dieser Zustand ein, kommt es zu einem völligen Zusammenbruch der Hämostase. Die Gebärenden können verbluten, werden sie nicht durch fibrinolysehemmende Mittel gerettet.

Eine andere Möglichkeit der Entstehung der Afibrinogenämie ist die, daß thromboplastisches und fibrinolytisches Material gleichzeitig in die Blutbahn eingeschwemmt werden. Es fände dann zur gleichen Zeit eine generalisierte Fibrinausflockung und eine Fibrinolyse statt. Stamm (33) schließt sich dieser letztgenannten Theorie an. Er argumentiert, daß die gleichzeitige Einschwemmung fibrinolytischer Faktoren wahrscheinlich sei, da bei allen partualen Afibrinogenämien von Anfang an eine starke Blutfibrinolyse festgestellt wird. Die Fibrinolyse trete nie erst im Anschluß an den Fibrinogenschwund oder die hämorrhagische Diathese auf, sondern sei immer die erste serologische Veränderung.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die fibrinolytischen Faktoren, die neben den thromboplastischen Substanzen in die Blutbahn eingeschwemmt werden, aus der Dezidua und der Plazenta stammen könnten.

2. Der Mechanismus der Fibrinolyse im menschlichen Organismus

Zum besseren Verständnis der folgenden Ausführungen soll der Mechanismus der Fibrinolyse im menschlichen Organismus in der derzeitigen Auffassung kurz gestreift werden.

Das bei der Gerinnung entstehende Fibrin wird durch das fibrinolytische System des Organismus fermentativ wieder abgebaut. Das Fibrinolysin (Plasmin), ein spezifisch proteolytisches Ferment, spaltet dabei das Fibrin in Fibrinpolypeptide. Die inaktive Vorstufe des Fermentes bezeichnet man als Profibrinolysin (Plasminogen). Die Umwandlung des Profibrinolysin in das aktive Fibrinolysin geschieht durch eine im Blut auftretende plasmatische oder durch eine zelluläre Fibrinolysokinase.

Die plasmatische Fibrinolysokinase hat wiederum eine Vorstufe. Eine im Plasma zirkulierende Profibrinolysokinase wird unter gewissen Umständen zur plasmatischen Fibrinolysokinase aktiviert. Man nimmt an, daß durch Zelluntergang, durch vegetative Insulte, durch Strukturänderung der Zelloberfläche und durch zelluläre Stoffwechselstörungen lösliche Kinasen, sogenannte Lysokinasen, freiwerden. Diese treten in das Blut über, aktivieren die Profibrinolysokinase und führen sie damit in die plasmatische Fibrinolysokinase über (Abb. I). Die Umwandlung des Proaktivators in den Aktivator kann auch durch andere Stoffe, wie z. B. Trypsin, Chloroform und Streptokinase, vorgenommen werden.

Die gleichen Zellveränderungen, die das Freiwerden der löslichen Lysokinasen bedingen, setzen auch eine zelluläre, nicht lösliche Fibrinolysokinase frei (Abb. 2). Da diese stark an unlösliche Gewebsproteine gebunden ist, ist die von ihr ausgelöste Fibrinolyse im we-

sentlichen von lokaler Bedeutung. Bisher ist es noch nicht geklärt, ob die zelluläre Fibrinolysokinase bereits in aktiver Form in den Zellmikrosomen gespeichert wird, oder ob sie zu dem Zeitpunkt der Freisetzung aus einer inaktiven Vorstufe entsteht.

Vor unzweckmäßigen Proteolysen schützt sich der Organismus durch verschiedene Inhibitorsysteme. Diese Systeme bewirken auch, daß das Blut normalerweise keine wesentliche spontane Fibrinolysefähigkeit besitzt. Man kann annehmen, daß zwischen dem fibrinolytischen und antifibrinolytischen System im Blut ein dynamisches Gleichgewicht besteht.

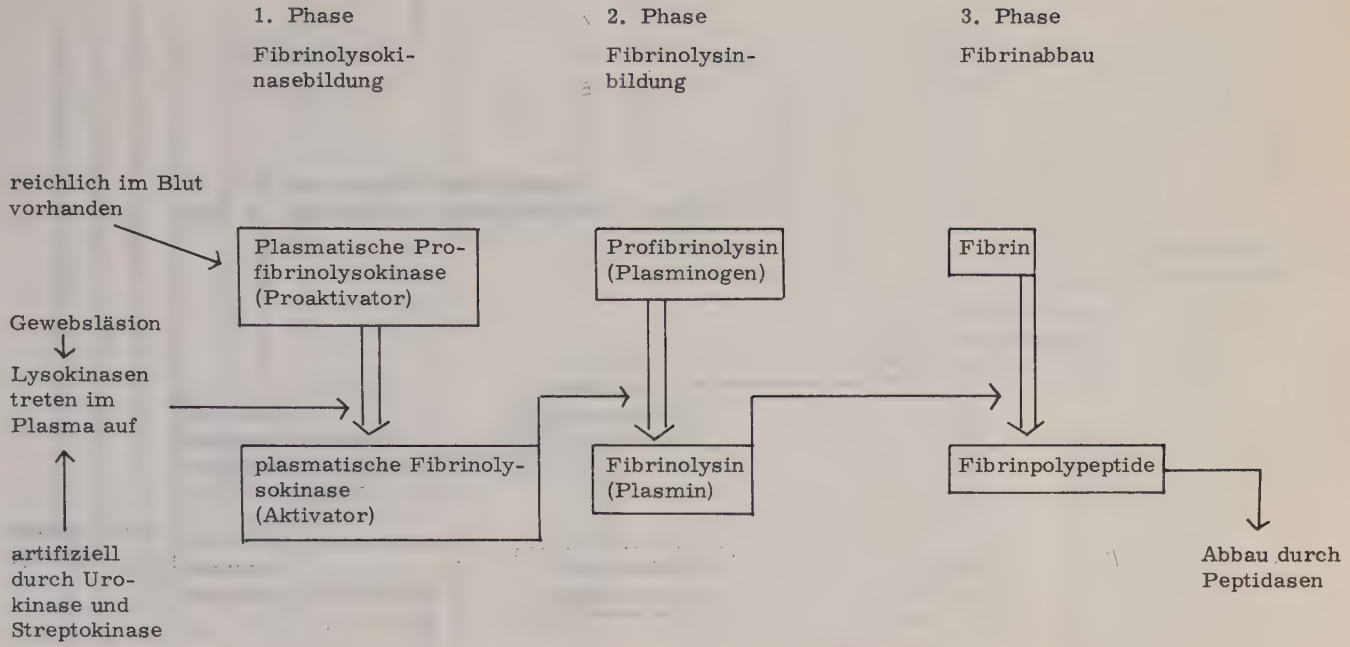

Abb. 1 Schema der Fibrinolyse durch plasmatische Proaktivatorsysteme (nach STAMM)

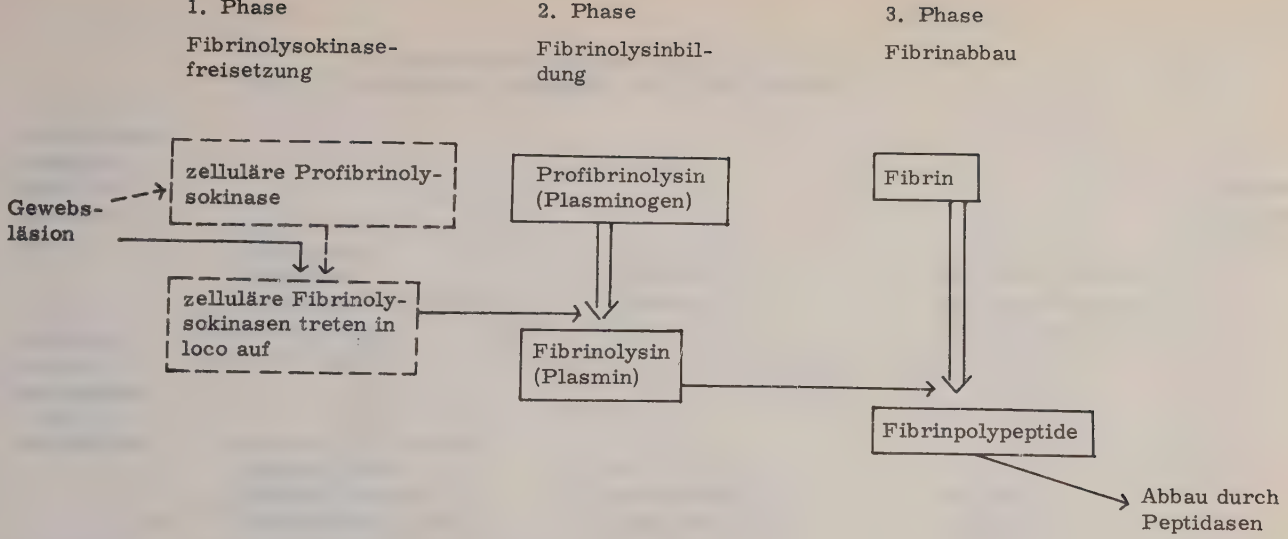

Abb. 2 Schema der Fibrinolyse durch zelluläre Aktivatoren (nach STAMM)

3. Literaturbesprechung

Die Meinungen über die fibrinolytische Aktivität des Dezidua- und Plazentagewebes gehen weit auseinander. Vielleicht sind die Ergebnisse nicht so eindeutig wie bei dem Beweis der gerinnungsfördernden Wirkung, da die Erfassung der fibrinolytischen Vorgänge weitaus schwieriger ist und verschiedene Untersuchungsverfahren in der Literatur angewandt werden.

So fanden 1910 Halban und Frankel (12) im Chorionepithel ein trypsinähnliches Enzym, das aber nur in den ersten fünf Monaten der Schwangerschaft nachzuweisen war. Die Untersuchungen von Caffier (8; 1930) ergaben, daß das Deziduagewebe fibrinspaltende Elemente enthält. Die fibrinspaltende Fähigkeit der Dezidua soll aber mit fortschreitender Schwangerschaft in der oberflächlichen Gewebsschicht nachlassen. So war sie schon im zweiten Schwangerschaftsmonat in der oberflächlichen Deziduaschicht auf ein Minimum beschränkt, während sie sich in den tieferen Schichten über diese Zeit hinaus erhielt.

Lewis und Ferguson (20) entdeckten 1950 einen Plasminogenaktivator im Plazentagewebe des Hundes. Albrechtsen (2) kam zu einem ähnlichen Ergebnis bei der Plazenta des Rindes.

Nach der Methode von Tagnon und Palade (35) untersuchten Phillips, Butler und Taylor (27) (1956) Extrakte aus dem menschlichen Myometrium, Endometrium, aus der Dezidua und der Plazenta. Im Gegensatz zu Myometrium- und Endometriumgewebe zeigte es sich, daß das Dezidua- und Plazentagewebe einen Plasminogenaktivator nur in Spuren enthielt. Hingegen wurde die stärkste fibrinogenolytische Aktivität durch das Plazentargewebe erzeugt.

Niesert und Bachmann (24; 1956) konnten an 25 Plazenten keine nennenswerte fibrinolytische Aktivität finden. Aus ihren Versuchen ergab sich, daß eine durch den Plazentarextrakt hervorgerufene Fibrinverflüssigung nur bei höchster Verdünnung regelmäßig nachzuweisen

war, bei mittlerer Verdünnung nur vereinzelt und bei unverdünntem Extrakt überhaupt nicht. Die Ursache dafür sahen sie in der Anwesenheit eines Inhibitors in der Plazenta, der bei den niedrigen Konzentrationen bis zur teilweisen Wirkungslosigkeit mitverdünnt wurde. Die beiden Forscher untersuchten auch zwei Plazenten toxämischer Patientinnen. Die fibrinolytische Aktivität dieser Plazentargewebe war die gleiche wie bei Plazenten gesunder Schwangerer.

Dagegen war die fibrinolytische Reaktion bei einem anderen Fall deutlich verstärkt. Die Patientin erlitt kurz vor der Entbindung einen eklamptischen Anfall, bei vermutlicher Rh-Inkompatibilität und abgestorbener Frucht.

Diese Ergebnisse konnten von Wille (41; 1957) weitgehend bestätigt werden. Er bestimmte an 27 Plazenten nach normaler Schwangerschaft die Gesamtfibrinolyse, die Zytofibrinokinaseaktivität, die Profibrinolysin- und Antifibrinolysinaktivität. Für die Bestimmung der Profibrinolysinzeit und der Antifibrinolysinaktivität benutzte er das Verfahren nach Marbet (22). Eine Fibrinokinase sowie eine gesamtfibrinolytische Aktivität konnte von ihm nicht nachgewiesen werden. Meßbare Mengen Profibrinolysin (Plasminogen) und ein hoher Gehalt an Antifibrinolysin wurden gefunden.

Die unterschiedlichen Ergebnisse und die verschiedenen Methoden, nach denen die Fibrinolysebestimmungen an der Dezidua und der Plazenta vorgenommen wurden, veranlaßten auch Albrechtsen (1; 1956), sich mit diesen Problemen zu befassen. Albrechtsen ging es darum, einen Gewebsaktivator des fibrinolytischen Systems in der Dezidua und der Plazenta nachzuweisen. Dabei bediente er sich einer von ihm und Astrup (4; 1956) angegebenen Methode. Er fand, daß normales Deziduagewebe weitgehend inaktiv war. Nur sehr wenige Gewebsstükke (6 %) enthielten den Aktivator. Im normalen Plazentagewebe fehlte der Aktivator vollständig. Dagegen waren unter 33 pathologischen Fällen 15, bei denen eine Gewebsaktivität nachgewiesen wurde. Das Deziduagewebe, das Albrechtsen als pathologisch bezeichnete ohne seine histologische Beschaffenheit näher anzugeben, stammte von

Frauen, die mit der Diagnose eines Spontanabortes in die Klinik eingewiesen worden waren. Aus diesen Ergebnissen folgerte Albrechtsen, daß möglicherweise eine Beziehung zwischen der Gegenwart eines Aktivators in der Dezidua und dem Vorkommen von Spontanaborten bestünde.

Libal (21) gelang es 1961 an gesunden, ausgetragenen menschlichen Plazenten ein fibrinolytisches Potential, aber keine fibrinolytische Aktivität nachzuweisen. Er testete 100, durch Streptokinase-Streptodornase aktivierte Plazentagewebsstücke nach der Fibrin-Platten-Methode, die Astrup und Müllertz (5) 1952 entwickelt hatten.

In neuester Zeit sind auch die Versuche von Beller, Goessner und Herrschlein (7) zu nennen. Sie bedienten sich einmal der Extraktionsmethode nach Astrup und Albrechtsen (4), zum anderen der Fibrin-Filmmethode nach Todd (37), um an 25 normalen, termingerechten Plazenten und an 5 Plazenten praeeklamptischer Patientinnen, eine fibrinolytische Aktivität festzustellen. In keinem der Fälle konnte die Gegenwart eines Aktivators des fibrinolytischen Systems gezeigt werden, weder bei der Extraktionsmethode, noch bei der histochemischen Methode. Ausgehend von ihren Untersuchungen bezeichneten die Verfasser das Plazentagewebe als fibrinolytisch inaktiv.

Zur besseren Übersicht stellen wir die Ergebnisse der früheren Untersucher in Tabelle 1 noch einmal zusammen.

	Halban u. Frankel (1910)	Caffier (1929)	Phillips, Butler u. Taylor	Niesert u. Bachmann (1956)
Material	Chorionepithel	Deziduagewebe	5 Plazenten von Frauen mit Kaiserschnitt	25 Plazenten gesunder, toxämischer u. Rh-sensibilisierter Frauen
Methode	Löffler-Plattenverfahren	Löffler-Plattenverfahren	Auflösung eines Standardgerinsels	Auflösung eines Standardgerinsels
Extraktion	Nativextraktion	Nativextraktion	Extraktion nach Tagnon	Nativextraktion
Proaktivator	Proteolytisches Ferment	Fibrinspaltende Elemente	nicht untersucht	nicht untersucht
Aktivator	"	"	in Spuren nachgewiesen	schwache Aktivität
Inhibitor	nicht untersucht	nicht untersucht	nicht untersucht	nachgewiesen

Tabelle 1 Die fibrinolytische Aktivität des Dezidua- und Plazentargewebes. Zusammenfassende Darstellung der Untersuchungsergebnisse anderer Autoren.

Fortsetzung von Tabelle 1:

	Albrechtsen (1956)	Wille (1957)	Libal (1961)	Beller, Goessner u. Herrschlein (1962)
Material	normales u. pathologisches Deziduagewebe normales Plazentargewebe	27 normale Plazenten	100 Normalplazenten	25 normale Plazenten, 5 Plazenten eklamptischer Frauen
Methode	Fibrinplattenmethode nach Astrup und Müllertz	Fibrinplattenmethode Methode nach Marbet	Fibrinplattenmethode nach Astrup und Müllertz	Fibrinplattenmethode Fibrinfilmmethode nach Todd
Extraktion	KSCN-Extraktion	Nativextraktion	Plazentagewebsstücke	KSCN-Extraktion
Proaktivator	nicht untersucht	nachgewiesen	nachgewiesen	nicht untersucht
Aktivator	nicht nachgewiesen	normales Deziduagewebe: geringe Aktivität path. Dezidua: mittlere Aktivität Normalplazenten: inaktiv	nicht nachgewiesen	nicht nachgewiesen
Inhibitor	nicht untersucht	nachgewiesen	nicht untersucht	nicht untersucht

4. Aufgabenstellung der Arbeit

Die meisten Untersucher bestimmten die fibrinolytische Fermentaktivität an Plazenten von Frauen, deren Schwangerschaft und Geburt normal verlief. Zu wenig Interesse, so glaubten wir, wurde dem Gewebsmaterial gewidmet, das von Frauen stammte, deren Schwangerschaft oder Geburt durch pathologische Vorgänge gekennzeichnet war.

Wir bemühten uns um eine erneute Erforschung des fibrinolytischen Fermentsystems der menschlichen Plazenta. Neben Plazentargewebe, von Frauen mit normalem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf, kam auch Gewebsmaterial von Frauen mit pathologischem Schwangerschafts- oder Geburtsverlauf zur Untersuchung.

Mit dieser Arbeit versuchten wir auch zur Klärung der Entstehungsursache der Koagulopathie, bei der die Hypo- und Afibrinogenämie im Vordergrund steht, beizutragen.

Wir bestimmten sowohl die fibrinolytische Aktivität als auch das fibrinolytische Potential des Gewebes. In Anlehnung an Astrup und Müllertz (5) testeten wir die fibrinolytische Aktivität und den Proaktivator an Rinderfibrinplatten. Die Fibrinplattenherstellung wurde von uns modifiziert. Wir untersuchten Gewebsextrakt, den wir einmal nach einer von Fuhrmann (11) angegebenen Methode, zum anderen nach dem von Astrup und Stage (6) beschriebenen Extraktionsverfahren herstellten.

B. MATERIAL UND METHODIK

Rinderfibrinogen

Erforderlich ist ein im höchsten Maße gereinigtes Präparat. Ein geeignetes käufliches Fibrinogen, das auch in dieser Arbeit verwendet wurde, ist das Fibrinogen vom Rind der Behringwerke Marburg-Lahn.

Der Inhalt eines Originalröhrchens (60 mg Trockensubstanz) wird mit 25 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung (0,85 %) aufgelöst (Prozentgehalt der verwendeten Lösung: 0,24 %). Es ist zu beachten, daß bei der Auflösung des Fibrinogens möglichst die gesamte Fibrinogensubstanz in Lösung geht. Um eine optimale Lösung des Fibrinogens zu erreichen empfehlen wir, die Trockensubstanz zunächst nur mit etwa 10 ml der physiologischen NaCl-Lösung zu versetzen und sie dann mit einem Glasstab unter die Flüssigkeitsoberfläche zu stoßen. Dabei ist aber ein Andrücken an die Gefäßwand zu vermeiden, da das Fibrinogen an feuchtem Glas kleben bleibt, verklumpt, dadurch unlöslich wird und daher für die Überführung in Fibrin verloren geht. Man stellt nun den Lösungsansatz zunächst ohne Umrühren in ein Wasserbad von 37 ^{o} Celsius und verteilt mit Hilfe eines Glasstabes das noch ungelöste Fibrinogen erst dann, wenn eine gewisse Spontanquellung erfolgt ist. Man gibt die restliche Menge der physiologischen NaCl-Lösung hinzu und stellt die nun klare Fibrinogenlösung für den Verbrauch am gleichen Tage in den Kühlschrank.

Thrombin

Aus Rinderplasma gewonnenes Testthrombin der Behringwerke (Marburg-Lahn).
Der Inhalt zweier Fläschchen Testthrombin (zu je 60 NiH-Einheiten) werden in 12 ml einer 0,2 m CaCl-Lösung gelöst und ebenfalls zur Verwendung am gleichen Tage im Kühlschrank aufbewahrt.

Streptokinase

Streptokinase-Streptodornase ("Varidase") der Lederle Arzneimittel (München).

Eine Flasche enthält 20000 E Streptokinase und 5000 E Streptodornase. Der Inhalt dieses Fläschchens wird mit 4 ml steriler physiologischer NaCl-Lösung (0,9 %) gelöst. Für jeden Versuchstag wurde neue "Varidase"-Lösung angesetzt, um einen Wirkungsverlust der Lösung bei längerer Aufbewahrung von vornherein zu vermeiden.

Geräte:

Außer Glasgefäßen, Reagenzgläsern und Pipetten wurden die üblichen, in der Bakteriologie gebräuchlichen Petri-Schalen mit einem Durchmesser von 10 cm benutzt. Alle verwendeten Petri-Schalen müssen völlig gleich sein und vor allem einen planparallelen Boden aufweisen.

Reinigung der Geräte:

Es muß darauf geachtet werden, daß alle zur Benutzung kommenden Geräte sauber und steril sind. Vor allem müssen die Geräte frei sein von Thrombinresten. Thrombin ist sehr aktiv und schon ein Teil Thrombin bringt die 500.000 fache Menge Fibrinogen zur Gerinnung. Geringste Spuren von Thrombin können die Versuchswerte also erheblich verfälschen (Jürgens und Beller (16)).

Um die Bildung unspezifischer bakterieller Proteinasen zu verhindern, ist eine Sterilisation unbedingt erforderlich.

Die Reinigung der Glasgeräte wurde wie folgt durchgeführt:

a) Einweichen in heißem Wasser
b) Spülen in dem Spülmittel Haemo-Sol (Merz-Dade AG, Bern)
c) Bürstenreinigung
d) Abspülen mit Leitungswasser
e) Spülen mit Aqua destillata
f) Dampfsterilisation

Die Pipetten wurden gesondert von den übrigen Glasgeräten in einem Pipettenspülapparat gesäubert.

Herstellung der Platten

Fibrinplatte

Saubere Petri-Schalen und Reagenzgläser werden im Kühlschrank vorgekühlt. 2 ml Thrombin-$CaCl_2$ (10 Einheiten/ml) und 4 ml Fibrinogenlösung (0,24 %) werden in ein Reagenzglas möglichst ohne Luftblasenbildung pipettiert. Ein kurzfristiges Schwenken des Reagenzglases bewirkt eine Vermischung der beiden Lösungen. Sodann gibt man den Inhalt in eine ebene, vorgekühlte Petri-Schale und verteilt die Lösung vorsichtig und gleichmäßig ohne Luftblasenbildung. Man stellt nun die Platte auf eine planparallele Unterlage, um eine gleichmäßige Stärke des Fibrinfilmes zu erhalten. Nach fünf Minuten Stehenlassen bei Zimmertemperatur kann man die Platte beimpfen. Die Fibrinogenkonzentration der Platten beträgt in unserer Versuchsreihe unter Berücksichtigung der Thrombinverdünnung 0,16 mg %.

Da es bis heute noch nicht gelungen ist, profibrinolysinfreies Fibrinogen herzustellen, enthält die Fibrinplatte Profibrinolysin.

Eine Lyse auf der Fibrinplatte kann deshalb durch eine Substanz bedingt sein, die das in der Platte vorhandene Profibrinolysin aktiviert. In diesem Fall hätte man mit dem Vorhandensein eines Aktivators in der Testsubstanz zu rechnen. Eine Lyse tritt aber auch dann ein, wenn in der zu testenden Substanz aktives fibrinolytisches Ferment vorhanden ist. Um eine Differenzierung vornehmen zu können, benutzt man die sogenannte "Hitzeplatte".

Hitzeplatte

Durch das Erhitzen der Fibrinplatte während 30 Minuten auf 85 ^{o} erhält man ein profibrinolysinfreies Substrat. Nach Lassen (18) bleibt das Fibrinsubstrat für den Fibrinolysenachweis vollwertig erhalten, da bei der Hitzedenaturierung die Fibrinstruktur nicht beeinflußt wird.

Hitzedenaturierte Fibrinsubstrate enthalten nur Fibrin. Da bei der Hitzedenaturierung die fibrinolytischen Profermente zerstört werden,

bleiben Aktivatoren, die eventuell in der Testsubstanz vorhanden sind, ohne Einfluß.

Bei der Herstellung der "Hitzeplatten" ist noch zu beachten, daß sie nach dem Erhitzen 30 Minuten bei halbgeöffnetem Deckel stehenbleiben, um eine Kondenswasserbildung zu vermeiden. Beide Plattenarten, sowohl die Fibrinplatte als auch die Hitzeplatte, kann man im Kühlschrank bei 4^{o} Celsius ungefähr 6 Tage aufbewahren. Während dieser Zeit bleibt das Plattensubstrat gebrauchsfähig.

Material

Bei unseren Versuchen kamen Gewebsstücke aus Plazenten von 108 Frauen zur Untersuchung. Bei den Plazenten handelte es sich einmal um normal aussehende Plazenten von Frauen mit normalem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf, zum anderen um Plazenten von Frauen mit pathologischem Schwangerschafts- oder Geburtsverlauf, die zum Teil auch bei äußerer Betrachtung Abnormitäten erkennen ließen wie z. B. Infarkte oder hämorrhagische Infarzierungen bei vorzeitiger Lösung der normalsitzenden Plazenta. Wir möchten ausdrücklich betonen, daß das Plazentargewebe nicht histologisch untersucht wurde und daß daher die Einteilung in "normal" und "pathologisch" ausschließlich nach klinischen Gesichtspunkten erfolgte.

Im Falle eines pathologischen Schwangerschafts- und Geburtsablaufes glaubten wir annehmen zu dürfen, daß das von uns verarbeitete Plazentargewebe auch hinsichtlich seiner fibrinolytischen Aktivität eine Parallele zur funktionellen Störung und zum klinischen Ablauf aufweisen müßte.

Wir untersuchten:

11 normalaussehende Plazenten von Frauen mit normalem Schwangerschafts- und Geburtsablauf (Plazenten von Normalfällen). (Nr. 1-11)

Normalaussehendes Gewebe von 13 Plazenten, die Infarktbezirke enthielten und von Frauen mit normalem Schwan-

gerschafts- und Geburtsablauf stammten (Normalaussehendes Gewebe von Infarktplazenten) (Nr. 12-24)

11 Plazenten (Nr. 25-35) von Frühgeburten

6 Plazenten (Nr. 36-41) von Diabetikerinnen

9 Plazenten (Nr. 42-50) praeeklamptischer Frauen

3 Plazenten (Nr. 51-53) bei Plazenta praevia

3 Plazenten (Nr. 54-56) von Entbundenen mit postpartaler Atonie

10 Plazenten (Nr. 57-66) von Rh-sensibilisierten Frauen

6 Plazenten (Nr. 67-72) bei intrauterinem Fruchttod mit starker oder schwächer ausgeprägter Mazeration verschiedenen Grades. Die Dauer der Retention schwankte zwischen 1 - 3 Wochen.
9 Plazenten (Nr. 73-81) bei vorzeitiger Lösung der normalsitzenden Plazenta (außerhalb des Ablösungsbezirkes)

7 Abortplazenten (Nr. 82-88)
Es handelt sich hierbei um frisches Plazentargewebe von Aborten Mens VI-VII

20 Abortreste (Nr. 89-108)
Unter Abortresten verstanden wir makroskopisch nicht näher zu definierendes Gewebe von alten Aborten, das länger im Uterus verweilt hatte und durch Cürettage gewonnen worden war.

Gesondert untersucht wurden:

18 Infarktstellen aus den Plazenten Nr. 12-24, Nr. 34, Nr. 38, Nr. 42, Nr. 55 und Nr. 72

8 Gewebsstücke aus den Ablösungsbezirken der vorzeitig gelösten Plazenten (Nr. 73-81)
Bei den Ablösungsbezirken handelte es sich um das Plazentargewebe, welches unter den festhaftenden Blutkoageln gelegen und zum Teil komprimiert war. Diese Bezirke, die sich recht deutlich von dem übrigen Gewebe abhoben, wurden von uns als diejenigen der vorzeitigen Lösung angesprochen.

Präparation des Materials

Es wurden an der Plazenta zwei Gewebsschichten untersucht. Eine oberflächliche Schicht, der maternen Seite zu gelegen, an der ein dezidualer Anteil vorhanden war. Diese Schicht bezeichneten wir als "Plazenta mit Dezidua".

Daneben untersuchten wir auch eine tiefere Schicht der Plazenta. Diese, in der Nähe der Chorionplatte gelegene Schicht, bezeichneten wir, da sie frei von Dezidua war, als "Plazenta ohne Dezidua".

Bei dem durch Cürettage gewonnenen Abortgewebe konnte diese Unterscheidung nicht getroffen werden.

Gesondert untersuchten wir die Infarktstellen und die Bezirke der vorzeitigen Lösung. Aus diesen Lösungsbezirken wurde nur die oberste Schicht, also "Plazenta mit Dezidua" entnommen.

Die etwa 500 mg schweren Gewebsstücke präparierten wir mit Hilfe einer Schere und Pinzette aus der Plazenta. Bei der Gewinnung der oberen Schicht war zu beachten, daß man bei der Präparation nur wenige Millimeter in die Tiefe ging, um möglichst wenig tiefes Gewebsmaterial an den zu untersuchenden Gewebsstücken zu haben.

Aufbewahrung des zu untersuchenden Materials

Das Plazentargewebe sammelten wir unmittelbar nach der Geburt. Es wurde entweder frisch, d. h. 30 Minuten bis 2 Stunden nach der Entnahme untersucht oder nach sorgfältiger Reinigung für den späteren Gebrauch in der Tiefkühltruhe bei -25^{o} aufbewahrt. Das Gewebe erleidet bei der Lagerung in der Tiefkühltruhe eine so geringe Abnahme der Fermentaktivität, daß sie vernachlässigt werden kann (Libal, 21).

Aufbereitung des Untersuchungsmaterials

Zur Zerkleinerung der Gewebsstücke benutzten wir einen Homogenisator der Firma Edmund Bühler (Tübingen). Die Homogenisation erfolgte für jedes Gewebsstück durchschnittlich 5 Minuten, bei einer Tourenzahl von maximal 50.000 U/min. Durch einen eingebauten Drehwiderstand war eine Regulierung der Tourenzahl möglich. Daraus resultierte eine bestmögliche Anpassung an den gewünschten Zerkleinerungsgrad der Gewebsstücke.

Vor der Homogenisation wurde das Gewebe unter genauer Beachtung der Gewichtsverhältnisse 1:20 mit Aqua destillata verdünnt. Wir hiel-

ten uns dabei an die Angaben von Fuhrmann (11). Bei einer 20-fachen Verdünnung mit Aqua destillata soll das Profibrinolysin aktiviert werden und ein eventuell vorhandener Inhibitor in einen so ungünstigen Wirkungsbereich kommen, daß er unwirksam wird.

Das auf diese Weise gewonnene Gewebshomogenisat bezeichneten wir als "Nativextrakt".

Nach Astrup und Stage (6) soll die zelluläre Fibrinolysokinase in 2-M-KSCN-Lösung löslich sein und kann damit aus den Geweben extrahiert werden. Aus diesem Grunde versetzten wir Gewebsstükke aus derselben Plazenta in einem Gewichtsverhältnis von 1:10 mit 2-M-KSCN-Lösung und homogenisierten dieses Gemisch.

Der auf diese Art gewonnene Gewebsextrakt wurde als "KSCN-Extrakt" bezeichnet.

Der Nativextrakt wurde sofort auf die bereitstehenden Platten aufgetragen. Der KSCN-Extrakt blieb während 24 Stunden bei Kühlschranktemperatur stehen und wurde erst dann auf die Platten aufgetragen.

Von jedem Gewebsextrakt kamen 0,03 ml zur Testung. Diese Menge gaben wir als Tropfen mittels einer Pipette auf die Platten. Dabei war zu beachten, daß der Fibrinfilm nicht mit der Pipette verletzt wurde. Auch beschickten wir die Platten mit nicht mehr als drei Tropfen, um ein Zusammenlaufen der eventuell entstehenden Lysehöfe zu verhindern.

Reinigung des zu untersuchenden Materials

Sofort nach der Präparation der Gewebsstücke wurden diese gereinigt. Wesentlich war dabei die vollständige Entfernung aller Blutbestandteile. Zu diesem Zweck wuschen wir das Gewebe in einer 0,45 % Kochsalzlösung so lange, bis keine Trübung der Waschlösung mehr eintrat. Danach wurden die Gewebsstücke kräftig auf Filtrierpapier ausgedrückt und anschließend gewogen.

Aktivierung des Untersuchungsmaterials

Von jeder Gewebsprobe kam Streptokinase-aktiviertes und nicht aktiviertes Gewebshomogenat zur Testung. Eine Aktivierung nahmen wir nur bei dem Nativextrakt vor. Zu diesem Zweck pipettierten wir 0,2 ml Nativextrakt und 0,1 ml Streptokinase-Lösung (500 E) in ein Reagenzglas. Nach sorgfältiger Vermischung trugen wir ebenfalls 0,03 ml der so aktivierten Testsubstanz auf die Platten auf.

Bei der Aktivierung des Gewebes ergab sich die Frage, ob die von uns verwendete Streptokinaselösung - ohne die Gegenwart von Gewebshomogenat, aber in gleicher Konzentration wie für die Gewebsaktivierung - auf der Fibrin- und Hitzeplatte eine Lyse hervorrufen könnte. Normalerweise dürfte die Streptokinase allein keine Fibrinolyse auf der Rinderfibrin- wie auf der Hitzeplatte erzeugen, da kein Proaktivator, den nur das zu untersuchende Gewebe enthalten soll, vorhanden ist. Würde sie dies dennoch tun, so müßte eine Verunreinigung entweder der Platten oder des Rinderfibrins angenommen werden. Dann würde der gemessene Lysehof nicht der reinen Aktivität des Proaktivators entsprechen. Wir versetzten deshalb einige Fibrin- und Hitzeplatten mit Streptokinaselösung und bebrüteten sie 24 Stunden. Dabei stellten wir fest, daß die Streptokinaselösung auf den Fibrinplatten eine Lyse verursachte, die aber so gering war, daß wir sie für unsere Versuchsergebnisse nicht zu berücksichtigen brauchten.

Auf den Hitzeplatten beobachteten wir keine Lyse.

Inkubation der Testplatten

Die beschickten Platten wurden abgedeckt 24 Stunden lang bei 37° Celsius inkubiert. Dabei war zu beachten, daß die Platten waagerecht standen, um ein Ineinanderlaufen der Testlösungen zu vermeiden.

Ablesen der Platten

Nach 24 Stunden entnahmen wir die Testplatten vorsichtig dem Inkubator.

Zur Messung des Lysehofes stellten wir die Testplatten auf schwarzes Papier und maßen mittels eines Stechzirkels zwei aufeinanderstehende Durchmesser aus. Nun multiplizierten wir die beiden erhaltenen Werte und erhielten damit die Gesamtlysisfläche in mm^2. Davon subtrahierten wir 25 mm^2 - den Flächeninhalt des Tropfens - und bestimmten somit die eigentliche Lysisfläche.

Untersuchungen zur Gewebsspezifität der Aktivatoren

Um sicherzustellen, ob die von uns gefundene fibrinolytische Aktivität auch wirklich aus der Plazenta stammte und nicht durch eventuell zurückgebliebene Blutreste, insbesondere Bestandteile der Erythrozyten, hervorgerufen wurde, stellten wir an 6 Plazenten folgende Versuche an.

Wir verglichen Gewebsextrakte miteinander, die auf zwei verschiedene Arten gereinigt worden waren.

I. Das Gewebe wurde wie auf Seite 23 beschrieben behandelt. Wir führten eine mehrmalige Waschung, eine Zentrifugierung und anschließende Filtriertrocknung durch. Danach versetzten wir das Gewebe im Verhältnis 1:20 gewichtsmäßig mit Aqua destillata und homogenisierten es. (Reinigungsart I)

II. Die Gewebsstücke wurden, nachdem sie wie unter I. beschrieben behandelt worden waren, noch zusätzlich in folgender Weise weiter gereinigt (Reinigungsart II):
Nach der Homogenisation zentrifugierten wir die Extrakte bei 3000 U/min. 5 Minuten lang. Den Überstand schütteten wir ab und resuspensierten Aqua destillata in gleicher Menge. Diesen Vorgang wiederholten wir 3 mal. Nach der dritten Waschung kam ein Teil der so behandelten Extrakte als Nativ-Extrakt zur Untersuchung. Ein anderer Teil wurde nach der dritten Waschung zentrifugiert, das überstehende Aqua destillata wurde abgeschüttet und das Sediment schließlich in Relation zu dem Initialgewicht 1:10 mit 2-M-KSCN-

Lösung resuspensiert.

Es zeigte sich zunächst, daß die nach dem zweiten Reinigungsverfahren behandelten Gewebe keine schwächere Lyse zeigten, wie man hätte vermuten können. Dies spricht zweifellos dafür, daß eine bei der Behandlung nach Reinigungsart I nicht genügend ausgewaschene Blutbeimengung keine Rolle spielt. Es sei denn, daß die Häufigkeit des Waschvorganges für die Entfernung von Blutbeimengungen keine Bedeutung hat. Wir beobachteten im Gegenteil, daß bei der häufigeren Waschung eher leicht verstärkte Lysen gefunden wurden. Die Unterschiede waren bis auf einen Fall geringfügig und im Bereich der Fehlergrenze. Nur in einer Plazentaprobe fanden wir eine stärkere Lyse bei einem Gewebe mit als auch ohne Dezidua. (Plazenta Nr. 80, KSCN-Extrakt, Fibrinplatte)

Man könnte daraus schließen, daß durch den intensiveren Waschvorgang vermehrt inhibitorische Substanzen entfernt werden. Die Unterschiede zwischen den beiden Methoden waren jedoch so gering, daß wir uns berechtigt fühlten, auf die umständliche und zeitraubende Reinigungsart II zu verzichten.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenstellung der Ergebnisse, die wir durch den Vergleich von Gewebsextrakt, der auf zwei verschiedene Arten gereinigt wurde, erhalten haben.

Plazenta Nr.	Reinigungs-art	Aktivator								Proaktivator			
		Fibrinplatte Nativextrakt		Hitzeplatte Nativextrakt		Fibrinplatte KSCN-Extrakt		Hitzeplatte KSCN-Extrakt		Fibrinplatte Nativextrakt u. Strepto-kinase		Hitzeplatte Nativextrakt u. Strepto-kinase	
		m. De-zidua	o. De-zidua	m. De-zidua	o. De-zidua	m. De-zidua	o. De-zidua	m. De-zidua	o. De-zidua	m. De-zidua	o. De-zidua	m. De-zidua	o. De-zidua
9	I	24	10	-	-	-	-	-	-	583	785	85	96
	II	24	5	-	-	-	-	-	-	595	783	96	75
21	I	-	-	-	-	-	-	-	-	525	336	-	-
	II	-	-	-	-	-	-	-	-	527	298	-	-
32	I	-	-	-	-	231	171	96	39	469	527	31	11
	II	-	-	-	-	215	170	107	31	495	504	24	17
51	I	39	-	24	-	525	-	395	-	647	613	39	-
	II	47	-	24	-	505	-	375	-	650	619	31	-
80	I	-	-	-	-	-	75	-	-	875	704	39	17
	II	-	-	-	-	-	39	-	-	999	677	31	11
83	I	-	-	-	-	144	264	56	75	626	353	-	-
	II	-	-	-	-	157	299	55	75	677	355	-	-

Tabelle 2 Zusammenstellung der Ergebnisse, erhalten aus dem Vergleich des Kinasegehaltes von Gewebsextrakt, der auf zwei verschiedene Arten gereinigt worden ist.
Erklärung der Reinigungsarten siehe Seite 25
Die einzelnen Werte stellen die jeweilige Lysisfläche in mm^2 dar.

C. Ergebnisse

Auf Tabelle 3a und 3b sind sämtliche Untersuchungsergebnisse dargestellt.

Für die Signifikanzberechnung wurden folgende statistische Maßzahlen benutzt:

N: die Anzahl der Einzelergebnisse

V: die Varianz zwischen dem kleinsten und größten Wert

$\bar{x}$: der Durchschnittswert errechnet nach der Formel: $\bar{x} = \frac{\sum xi}{N}$

$s\bar{x}$: der mittlere Fehler des Durchschnittswertes, errechnet nach der Formel: $s\bar{x} = \sqrt{\frac{\sum(xi)^2 - \bar{x}\ (\sum xi)}{N - 1}}$

Die Signifikanz zwischen den einzelnen Untersuchungsergebnissen wurde nach dem t-Test von Student (34) errechnet.

Für t gilt: $t = \frac{\bar{x}' - \bar{x}''}{s_D} \cdot \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}}$

$$s_D \text{ (Differenz)} = \sqrt{\frac{\sum(x'i)^2 - \bar{x}' \ (\sum x'i) + \sum(x''i)^2 - \bar{x}'' \ (\sum x''i)}{N_1 + N_2 - 2}}$$

Die Freiheitsgrade errechnen sich nach der Formel: $N_1 + N_2 - 2$

p bedeutet die Irrtumswahrscheinlichkeit.

In den Tabellen 4 - 10 sind neben den Durchschnittswerten ($\bar{x}$) folgende Zahlen angegeben:

N: die Zahl der Einzelergebnisse

$\sum x^i$: die Summe der Einzelergebnisse

$\sum x^{i2}$: die Summe der quadrierten Einzelergebnisse

PLAZENTEN VON DIABETIKERINNEN

36	-	-	-	-	96	-	-	-	936	759	-	-
37	-	-	-	-	75	-	-	-	675	459	-	-
38	-	-	-	-	183	-	-	-	551	-	Spur	-
39	-	-	-	-	-	169	-	-	616	504	Spur	Spur
40	-	-	-	-	-	182	-	-	600	551	Spur	Spur
41	-	-	-	-	-	-	-	-	435	298	-	-
$\bar{x}$	-	-	-	-	59,000			-	635,500	514,200	-	-

PLAZENTEN PRAEKLAMPTISCHER FRAUEN

42	-	-	-	-	75	56	-	-	573	495	-	-
43	-	-	-	-	96	75	-	-	905	731	Spur	Spur
44	-	-	-	-	400	-	-	-	704	625	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-	-	759	596	-	-
46	-	-	-	-	-	-	-	-	679	450	-	-
47	23	-	-	-	-	-	-	-	816	596	Spur	Spur
48	-	-	-	-	-	-	-	-	725	845	-	-
49	-	-	-	-	-	-	-	-	780	332	Spur	Spur
50	-	-	-	-	-	-	-	-	833	551	-	-
$\bar{x}$	2,555	-	-	-	63,444	14,555			752,666	580,111	-	-

PLAZENTEN BEI PLAZENTA PRAEVIA

51	39	-	24	-	525	-	395	-	647	613	39	-
52	-	-	-	-	-	-	-	-	999	551	11	Spur
53	-	-	-	-	-	-	-	-	759	591	-	-
$\bar{x}$	13,000	-	8,000	-	175,000	-	131,666	-	801,666	585,000	16,666	-

PLAZENTEN VON FRAUEN MIT POSTPARTALER ATONIE

54	-	-	-	-	107	96	-	-	999	759	Spur	Spur
55	-	-	-	-		-	-	-	515	461	Spur	Spur
56	-	-	-	-		-	-	-	815	750	56	17
$\bar{x}$	-	-	-	-	35,666	32,000	-	-	776,333	656,666	18,666	5,666

PLAZENTEN VON RH-SENSIBILISIERTEN FRAUEN

57	nicht	nicht	nicht	nicht	nicht	24	11	Spur	nicht	nicht	nicht	nicht
58	unter-	unter-	unter-	unter-	unter-	183	-	-	unter-	unter-	unter-	unter-
59	sucht	sucht	sucht	sucht	sucht	-	-	-	sucht	sucht	sucht	sucht
60	-	-	-	-	-	-	-	-	349	320	-	-
61	-	-	-	-	-	96	-	-	353	400	-	-
62	-	-	-	-	-	-	-	-	719	335	-	-
63	-	-	-	-	-	-	-	-	936	743	Spur	Spur
64	-	-	-	-	-	-	-	-	651	936	-	-
65	-	-	-	-	-	-	-	-	475	353	Spur	-
66	-	-	-	-	-	-	-	-	704	527	-	Spur
$\bar{x}$	-	-	-	-	-	30,300	1,100	-	598,142	516,285	-	

PLAZENTEN BEI INTRAUTERINEM FRUCHTTOD

67	-	-	-	-	231	144	-	-	431	415	-	-
68	-	-	-	-	23	-	-	-	1025	759	-	-
69	-	wurde nicht untersucht		-	31	-	-	-	wurde nicht untersucht			-
70	-	-	-	-	171	185	231	200	353	455	-	-
71	-	-	-	-	75	-	56	-	459	200	-	-
72	siehe Infarktstellen											
$\bar{x}$	-	-	-	-	106,200	65,800	57,400	40,000	567,000	477,250	-	-

PLAZENTEN BEI VORZEITIGER LÖSUNG DER NORMALSITZENDEN PLAZENTA (außerhalb des Ablösungsbezirkes)

73	-	-	-	-	96	131	-	56	395	281	-	-
74	-	-	-	-	-	264	-	75	623	1095	171	264
75	-	-	-	-	107	-	39	-	317	213	-	-
76	-	-	-	-	260	-	129	-	475	450	-	-
77	-	-	-	-	56	-	39	-	750	651	11	11
78	96	75	-	-	-	-	-	-	785	647	-	-
79	-	-	-	-	-	-	-	-	936	787	24	Spur
80	-	-	-	-	-	-	-	-	875	704	39	17
81	-	-	-	-	-	-	-	-	750	875	-	-
$\bar{x}$	10,666	8,333	-	-	57,666	56,428	23,000	18,714	656,222	633,666	27,222	32,444

ABORTPLAZENTEN

82	-	-	-	-	119	131	85	56	389	416	39	-
83	-	-	-	-	144	264	56	75	626	353	-	-
84	-	-	-	-	56	-	-	-	455	431	-	-
85	-	-	-	-	-	-	-	-	704	583	-	-
86	-	-	-	-	-	-	-	-	866	443	Spur	Spur
87	355	231	-	-	-	-	-	-	689	731	Spur	Spur
88	-	-	-	-	-	-	-	-	375	415	-	-
$\bar{x}$	50,714	33,000	-	-	45,571	56,428	20,142	18,714	586,285	481,714	5,571	-

$\bar{x}$	113, 800	110, 888	413, 300	184, 100	329, 781	159, 888

INFARKTSTELLEN

12	200	-	263	-	366	-
13	-	-	458	-	719	38
14	-	-	125	-	395	-
15	75	-	96	-	759	24
16	96	-	56	-	816	24
17	-	-	131	-	875	11
18	-	-	264	219	704	-
19	75	-	39	-	1064	47
20	-	-	119	-	479	-
21	-	-	119	-	650	-
22	-	-	144	24	551	-
23	-	-	39	-	521	-
24	63	-	-	-	507	-
34	-	-	119	-	-	-
38	-	-	96	-	-	-
42	-	-	96	-	635	45
55	-	-	200	-	833	39
72	-	-	65	-	875	24
$\bar{x}$	31, 812	-	134, 944	13, 500	671, 812	15, 750

ABLÖSUNGSBEZIRKE DER VORZEITIG GELÖSTEN PLAZENTEN

73	-	-	170	24	527	24
74	-	-	-	-	-	-
75	75	-	119	71	475	11
76	-	-	317	155	700	-
77	64	-	107	65	759	24
78	144	-	119	-	845	-
79	85	-	39	-	1063	47
80	-	-	75	-	967	47
81	-	-	56	-	1025	47
$\bar{x}$	46,000	-	125,250	39,222	795,125	25,000

Ia. Die lytische Aktivität des Plazentar- und Deziduagewebes im Nativextrakt

Zunächst soll die lytische Aktivität des Plazentargewebes im Nativextrakt besprochen werden. Es zeigt sich, daß bei folgenden Gruppen, sowohl auf der Standardfibrinplatte als auch auf der Hitzeplatte, praktisch keine Aktivität gefunden wird: bei den Plazenten von Normalfällen, dem normalaussehenden Gewebe von Infarktplazenten, den Plazenten von Frühgeburten, den Plazenten von Diabetikerinnen, den Plazenten praeeklamptischer Frauen, den Plazenten bei Plazenta praevia, den Plazenten von Entbundenen mit postpartaler Atonie, den Plazenten von Rh-sensibilisierten Frauen, den Plazenten bei intrauterinem Fruchttod, den Plazenten bei vorzeitiger Lösung der normalsitzenden Plazenta (außerhalb des Ablösungsbezirkes) und bei den Abortplazenten. Dieser Befund betrifft das Plazentargewebe "mit und ohne Dezidua" (siehe Tabelle 3a). Auf der Standardfibrinplatte wiesen wir leichte Aktivitäten bei der Untersuchung der Infarktstellen und der Ablösungsbezirke der vorzeitig gelösten Plazenten nach (siehe Tabelle 3b).

Bei den Infarktstellen zeigt sich in ungefähr 1/3 der Fälle ein lytischer Hof, bei den Ablösungsbezirken der vorzeitig gelösten Plazenten findet sich dieser Hof in etwa der Hälfte der Fälle (siehe Tabelle 3b). Allerdings sind die Höfe nicht sehr groß. Dies bedeutet, daß die lytische Aktivität dieser Gewebe nur gering ist.

Die Abortreste zeigen sowohl auf der Standardfibrinplatte als auch auf der Hitzeplatte in etwa der Hälfte der Fälle eine mittelstarke lytische Aktivität. Dabei muß festgestellt werden, daß nicht immer die gleichen Fälle auf beiden Platten identisch reagieren. Das Auftreten einer lytischen Aktivität auf der Standardfibrin- und Hitzeplatte bedeutet, daß in den Abortresten neben einem am Proaktivator angreifenden lytischen Ferment auch ein direkt am Fibrin angreifendes, d. h. ein fibrinolysinähnliches Ferment vorhanden ist (siehe Tabelle 3b).

Ib. Die lytische Aktivität des Plazentar- und Deziduagewebes im KSCN-Extrakt

Im KSCN-Extrakt stellen sich allgemein etwas stärkere Lysen dar. Es zeigt sich aber auch hier, daß die Plazenten von Normalfällen, das normalaussehende Gewebe von Infarktplazenten, die Plazenten von Frühgeburten, die Plazenten bei Plazenta praevia, die Plazenten von Entbundenen mit postpartaler Atonie und die Plazenten von Rh-sensibilisierten Frauen sehr geringe Aktivitäten enthalten. Die beobachteten Lysen sind in der Regel schwach (siehe Tabelle 3a). Es fällt auf, daß die lytische Aktivität der Plazentarteile, die Dezidua enthalten, im KSCN-Extrakt deutlich erhöht ist. Nur bei den Plazenten Rh-sensibilisierter Frauen, den Plazenten bei vorzeitiger Lösung der normalsitzenden Plazenta (außerhalb des Ablösungsbezirkes) sowie bei den Abortplazenten findet sich in den deziduahaltigen Gewebsstücken gegenüber dem nicht deziduahaltigen Gewebe keine erhöhte lytische Aktivität, sondern eine leicht verminderte Lyse (siehe Tabelle 3a und 3b). Wodurch dieses Phänomen zustande kommt, läßt sich nicht ohne weiteres sagen. Man muß daran denken, daß der Aktivator möglicherweise aus der Plazenta bereits ausgeschwemmt wurde, so daß es sich um eine Art von Verbrauchseffekt handeln könnte.

Die drei Gruppen Plazenten von Normalfällen, normalaussehendes Gewebe von Infarktplazenten und Plazenten von Frühgeburten können auf Grund ihres primär niedrigen Aktivatorgehaltes zusammengefaßt werden. Wir bezeichnen sie als "inaktive Gruppe" und vermuten, daß sie das normale Plazentargewebe repräsentiert.

Vergleicht man die Aktivitäten des deziduaenthaltenden und nicht deziduaenthaltenden Anteils innerhalb dieser "inaktiven Gruppe", so läßt sich nachweisen, daß der Aktivatorgehalt im deziduahaltigen Gewebe gegenüber dem deziduafreien Gewebe signifikant erhöht ist.

Der Wert für den t-Test beträgt: $t = 2,059$ (siehe Tabelle 4).
Für p gilt: $p = 0,01$.

mit Dezidua	N_1	Σx_1	Σx_1^2	$\bar{x}$
Plazenten von Normalfällen	11	645	62541	58,636
Normalaussehendes Gewebe von Infarktplazenten	13	519	72813	39,923
Plazenten von Frühgeburten	11	750	131394	68,181
zusammen	35	1914	266748	

Für $\bar{x}'$ ergibt sich: $\bar{x}' = 54,685$.

ohne Dezidua	N_2	Σx_2	Σx_2^2	$\bar{x}$
Plazenten von Normalfällen	11	259	15253	23,545
Normalaussehendes Gewebe von Infarktplazenten	13	181	21893	13,923
Plazenten von Frühgeburten	11	435	69769	39,545
zusammen	35	875	106915	

Für $\bar{x}''$ ergibt sich: $\bar{x}'' = 25,000$.

Tabelle 4. Statistischer Vergleich des Aktivatorgehaltes von dezidua-haltigem und deziduafreiem Plazentargewebe. Plazentar-gruppen mit primär niedrigem Aktivatorgehalt wurden zur "inaktiven Gruppe" zusammengefaßt. Die Unterschiede sind signifikant.

Eine vermehrte lytische Aktivität beobachten wir in dem dezidualen Anteil folgender Gruppen: Plazenten bei intrauterinem Fruchttod, bei den Infarktstellen und den Ablösungsbezirken der vorzeitig gelösten Plazenten. Faßt man die drei Gruppen, dezidualer Anteil der Plazenten bei intrauterinem Fruchttod, Infarktstellen und Ablösungsbezirke der vorzeitig gelösten Plazenten zu einer einzigen Gruppe zusammen und vergleicht sie mit dem als "inaktiv" bezeichnetem Plazentargewebe, dargestellt durch den dezidualen Anteil der drei Gruppen Plazenten von Normalfällen, normalaussehendes Gewebe von Infarktplazenten und Plazenten von Frühgeburten, so läßt sich auch hier eine signifikante Erhöhung der lytischen Aktivität der erstgenannten Gruppe errechnen (siehe Tabelle 5). Der Wert für den t-Test beträgt: $t = 3,544$. Somit ergibt sich für p: 0,001.

	N_1	$\Sigma x'$	$\Sigma x'^2$	$\bar{x}$
Plazenten bei intrauterinem Fruchttod (mit Dezidua)	5	531	89717	106,200
Infarktstellen	18	2429	522685	134,944
Ablösungsbezirke der vorzeitig gelösten Plazenten	8	1002	179442	125,250
zusammen	31	3962	791844	

Für $\bar{x}'$ ergibt sich: $\bar{x}' = 127,806$

mit Dezidua	N_2	$\Sigma x''$	$\Sigma x''^2$	$\bar{x}$
Plazenten von Normalfällen	11	645	62541	58,636
Normalaussehendes Gewebe von Infarktplazenten	13	519	72813	39,636
Plazenten von Frühgeburten	11	750	131394	68,181
zusammen	35	1914	266748	

Für $\bar{x}''$ ergibt sich: $\bar{x}'' = 54,685$

Tabelle 5. Statistischer Vergleich zwischen der sogenannten "inaktiven Gruppe" mit Plazentargewebe, das von pathologischen Fällen stammte. Der signifikant erhöhte Aktivatorgehalt findet sich in der zusammengefaßten Gruppe von pathologischen Fällen.

Eine sehr hohe lytische Aktivität weisen die Abortreste auf. Vergleicht man ihre Aktivität mit der des als "inaktiv" bezeichneten Plazentargewebes, dargestellt durch den dezidualen Anteil der drei Gruppen Plazenten von Normalfällen, normalaussehendes Gewebe von Infarktplazenten und Plazenten von Frühgeburten, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 6). Der Wert für den t-Test beträgt hier $t = 3,652$. Für p gilt: $p =$ kleiner als 0,001.

	N_1	$\Sigma x'$	$\Sigma x'^2$	$\bar{x}$
Abortreste	20	8266	4412580	413,300

Für $\bar{x}'$ ergibt sich: $\bar{x}' = 413,300$

mit Dezidua	N_2	$\Sigma x''$	$\Sigma x''^2$	$\bar{x}$
Plazenten von Normalfällen	11	645	62541	58,636
Normalaussehendes Gewebe von Infarktplazenten	13	519	72813	39,923
Plazenten von Frühgeburten	11	750	131894	68,181

Für $\bar{x}''$ ergibt sich: $\bar{x}'' = 54,685$

Tabelle 6. Statistischer Vergleich zwischen dem Aktivatorgehalt der Abortreste und dem deziduahaltigen Gewebsanteil der "inaktiven Gruppe".

Auffällig ist hierbei, daß die KSCN-Extrakte der Abortreste auch auf der Hitzeplatte eine relativ starke lytische Aktivität entfalten, d. h. es findet sich ein direkt am Fibrinogen angreifender Aktivator, praktisch ein Fibrinolysin.

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des Aktivatorengehaltes der untersuchten Gewebsstücke im Nativ- und KSCN-Extrakt:

1. Plazentargewebe von Frauen mit normalem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf enthält eine sehr schwache lytische Aktivität.
2. Der Aktivatorgehalt des Deziduagewebes ist in folgenden Plazenten gegenüber dem nicht deziduahaltigen Gewebe signifikant erhöht: Plazenten von Normalfällen, normalaussehendes Gewebe von Infarkt-Plazenten und Plazenten von Frühgeburten.
3. Die deziduahaltigen Anteile von Plazenten Rh-sensibilisierter Frauen, von Plazenten bei vorzeitiger Lösung der normalsitzenden Plazenta (außerhalb des Lösungsbezirkes) und von Abortplazenten zeigen gegenüber dem nicht deziduahaltigen Gewebe keinen erhöhten Aktivatorgehalt (siehe Tabelle 3a).
4. In gewissen Plazenten von Frauen mit pathologischem Schwangerschafts- oder Geburtsverlauf besteht eine mäßige Erhöhung des Aktivatorgehaltes. Es handelt sich um den dezidualen Anteil der Plazenten bei intrauterinem Fruchttod, um die Infarktstellen und um die Ablösungsstellen der vorzeitig gelösten Plazenten.

5. Einen außerordentlich hohen Aktivatorgehalt haben die Abortreste, wobei im Gegensatz zu dem übrigen Plazentargewebe auch ein direkt am Fibrin angreifender Aktivator beobachtet wird.

II. Der Proaktivatorgehalt der Plazenten von Frauen mit normalem und pathologischem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf

Betrachtet man die lytischen Aktivitäten des durch Streptokinase aktivierten Plazentargewebes auf der Standardfibrinplatte, so fällt auf, daß in nahezu allen Gruppen ein außerordentlich hoher Proaktivatorgehalt vorhanden ist. Wir beobachten keine Fälle, bei denen die Lyse völlig ausbleibt oder auch nur schwach ist. Außerdem fällt wieder auf, daß das deziduahaltige Gewebe in allen Gruppen einen höheren Proaktivatorgehalt aufweist als das deziduafreie Gewebe. Faßt man den dezidualen Anteil des gesamten Plazentargewebes, ausgenommen die Abortreste, die Infarktstellen und die Ablösungsbezirke der vorzeitig gelösten Plazenten, zu einer einzigen Gruppe zusammen und vergleicht ihn mit dem deziduafreien Anteil, so ergibt sich für die Erhöhung des Proaktivators im deziduahaltigen Plazentargewebe eine Signifikanz (siehe Tabelle 7). Der Wert für den t-Test beträgt: $t = 3,816$. Somit ergibt sich für p: zwischen 0,01 und 0,001.

mit Dezidua	N	$\Sigma x'$	$\Sigma x'^2$	$\bar{x}$
Plazenten von Normalfällen	11	6190	3657652	562,727
Normalaussehendes Gewebe von Infarktplazenten	13	6225	3320787	478,846
Plazenten von Frühgeburten	11	5641	3245349	512,818
Plazenten von Diabetikerinnen	6	3813	2564003	635,500
Plazenten praeeklamptischer Frauen	9	6774	5173862	752,666
Plazenten bei Plazenta praevia	3	2405	1992691	801,666
Plazenta von Entbundenen mit postpartaler Atonie	3	2329	1927451	776,333
Plazenta von Rh-sensibilisierten Frauen	7	4187	2784509	598,142
Plazenten bei intrauterinem Fruchttod	4	2268	157176	567,000
Plazenten bei vorzeitiger Lösung der normalsitzenden Plazenta (außerhalb des Ablösungsbezirkes)	9	5906	4253214	656,222
Abortplazenten	7	4104	261114C	586,285
zusammen	83	49842	31687834	

Für $\bar{x}'$ ergibt sich: $\bar{x}' = 600,506$

Tabelle 7. Statistischer Vergleich des Proaktivatorgehaltes des deziduahaltigen und des deziduafreien Gewebsanteiles sämtlicher Gruppen.

ohne Dezidua	N	$\Sigma x''$	$\Sigma x''^2$	$\bar{x}$
Plazenten von Normalfällen	11	5321	2887691	483,727
Normalaussehendes Gewebe von Infarktplazenten	13	5108	2188404	392,923
Plazenten von Frühgeburten	11	4593	2122693	417,545
Plazenten von Diabetikerinnen	5	2571	1433183	514,200
Plazenten praeeklamptischer Frauen	9	5221	3210793	580,111
Plazenten bei Plazenta praevia	3	1755	1028651	585,000
Plazenta von Entbundenen mit postpartaler Atonie	3	1970	1351102	656,666
Plazenta von Rh-sensibilisierten Frauen	7	3614	2205108	516,285
Plazenten bei intrauterinem Fruchttod	4	1829	995331	477,250
Plazenten bei vorzeitiger Lösung der Normalsitzenden Plazenta (außerhalb des Ablösungsbezirkes)	9	5703	4248875	633,666
Abortplazenten	7	3372	1726150	481,714
zusammen	82	41057	23397981	

Für $\bar{x}''$ ergibt sich: $\bar{x}'' = 500,695$

Fortsetzung Tabelle 7. Statistischer Vergleich des Proaktivatorgehaltes des deziduahaltigen und des deziduafreien Gewebsanteiles sämtlicher Gruppen.

Einen gegenüber dem Gewebe der Plazenten von Normalfällen stark erhöhten Proaktivatorgehalt weisen die deziduahaltigen Anteile folgender Gruppen auf: Plazenten von Diabetikerinnen, Plazenten praeeklamptischer Frauen, Plazenten bei Plazenta praevia, Plazenten von Entbundenen mit postpartaler Atonie und Abortplazenten (siehe Tabelle 3a).

Demgegenüber sind die Unterschiede im Proaktivatorgehalt der Dezidua gegenüber dem deziduafreien Plazentargewebe in den Plazenten von Normalfällen, den Plazenten von Frühgeburten, den Plazenten bei intrauterinem Fruchttod und den Plazenten Rh-sensibilisierter Frauen relativ gering (siehe Tabelle 3a). Sehr gering ist dieser Unterschied bei den Plazenten bei vorzeitiger Lösung der normalsitzenden Plazenta (außerhalb des Lösungsbezirkes). In dieser Gruppe ist aber auffällig, daß der Proaktivator der Ablösungsstelle gegenüber dem übrigen Gewebe leicht, wenn auch nicht signifikant erhöht ist (siehe Tabelle 3a und 3b).

Innerhalb des normalaussehenden Gewebes der Infarktplazenten ist der Proaktivator der Infarktstellen gegenüber dem normalaussehenden Gewebe signifikant erhöht (siehe Tabelle 8).

Der Wert für den t-Test bei dem Vergleich zwischen dem Gewebe der Infarktstellen und dem normalaussehenden Gewebe von Infarktplazenten mit Dezidua beträgt: $t = 2,818$. Es ergibt sich für ρ: 0,01.

Der Vergleich des Gewebes der Infarktstellen mit dem normalaussehenden Gewebe der Infarktplazenten ohne Dezidua ergibt folgenden Wert für t: $t = 4,484$. Es ergibt sich für p: p = kleiner als 0,001.

	N	Σx	Σx^2	$\bar{x}$
Infarktstellen	13	10749	7788987	671,812
Normalaussehendes Gewebe von Infarktplazenten mit Dezidua	13	6225	3320787	478,846
Normalaussehendes Gewebe von Infarktplazenten ohne Dezidua	13	5108	2188404	392,923

Tabelle 8. Statistischer Vergleich zwischen dem Proaktivatorgehalt der Infarktstellen und dem der normalaussehenden deziduahaltigen und deziduafreien Gewebsanteile.

Man ersieht daraus, daß innerhalb einer Plazenta der Proaktivatorgehalt an den verschiedenen Stellen schwankt und daß er an sichtbar verändertem Gewebe wie z. B. an den Infarktstellen und den Ablösungsbezirken der vorzeitig gelösten Plazenten besonders verstärkt ist. Wir vergleichen weiter die Gruppe mit erhöhtem Gehalt an Aktivatoren, zu der wir den dezidualen Anteil der Plazenten von Diabetikerinnen, der Plazenten praeeklamptischer Frauen, der Plazenten bei Plazenta praevia, der Plazenten mit postpartaler Atonie und der Plazenten bei vorzeitiger Lösung der normalsitzenden Plazenta (außerhalb des Ablösungsbezirkes) zählen, mit der Gruppe mit anscheinend normalem Proaktivatorgehalt, bestehend aus dem dezidualen Anteil der Plazenten von Normalfällen, dem normalaussehenden Gewebe von Infarktplazenten, der Plazenten von Frühgeburten, der Plazenten von Rh-sensibilisierten Frauen, der Plazenten bei intrauterinem Fruchttod und der Abortplazenten. Dabei finden wir für die Erhöhung des Proaktivatorgehaltes in der ersten Gruppe eine Signifikanz (siehe Tabelle 9). Der Wert für den t-Test beträgt: $t = 4,433$. Für p ergibt sich: p kleiner als 0,001.

mit Dezidua	N	$\Sigma x'$	$\Sigma x'^2$	$\bar{x}$
Plazenten von Diabetikerinnen	6	3813	2564003	635,500
Plazenten praeeklamptischer Frauen	9	6774	5173862	752,666
Plazenten bei Plazenta praevia	3	2405	1992691	801,666
Plazenten von Entbundenen mit postpartaler Atonie	3	2329	1927451	776,333
Plazenten bei vorzeitiger Lösung der normalsitzenden Plazenta (außerhalb des Ablösungsbezirkes)	9	5906	4253214	656,222
zusammen	30	21227	15911221	

Für $\bar{x}'$ ergibt sich: $\bar{x}' = 707,566$.

	N	$\Sigma x''$	$\Sigma x''^2$	$\bar{x}$
Plazenten von Normalfällen	11	6190	3657652	562,727
Normalaussehendes Gewebe von Infarktplazenten	13	6225	3320787	478,846
Plazenten von Frühgeburten	11	5641	3245349	512,818
Plazenta von Rh-sensibilisierten Frauen	4	2268	517176	598,142
Plazenten bei intrauterinem Fruchttod	7	4104	2611140	567,000
Abortplazenten	11	5641	3245349	586,285
zusammen	57	30069	16597453	

Für $\bar{x}''$ ergibt sich: $\bar{x}'' = 527,526$

Tabelle 9. Statistischer Vergleich der zusammengefaßten Gruppen mit niedrigem und hohem Proaktivatorgehalt. In der Gruppe mit niedrigem Proaktivatorgehalt sind auch Plazenten von pathologischen Fällen enthalten.

Die bereits durch einen erhöhten Aktivatorgehalt aufgefallenen Gruppen der Abortreste, der Infarktstellen und der Ablösungsbezirke der vorzeitig gelösten Plazenten heben sich auch, wenn man sie zu einer Gruppe zusammenfaßt, durch einen signifikant erhöhten Proaktivator heraus (siehe Tabelle 10).

Der Wert für den t-Test beträgt hier: t = 4, 613.
Für p ergibt sich: p kleiner als 0, 001.

	N	$\Sigma x'$	$\Sigma x'^2$	$\bar{x}$
Abortreste	10	6681	5442377	668,100
Infarktstellen	16	10749	7788987	671,812
Ablösungsbezirke der vorzeitig gelösten Plazenten	8	6361	5399143	795,125
zusammen	34	23791	18630507	

Für $\bar{x}'$ ergibt sich: $\bar{x}' = 699,735$

mit Dezidua	N	$\Sigma x''$	$\Sigma x''^2$	$\bar{x}$
Plazenten von Normalfällen	11	6190	3657652	562,727
Normalaussehendes Gewebe von Infarktplazenten	13	6225	3320787	478,846
Plazenten von Frühgeburten	11	5641	3245349	512,818
Plazenta von Rh-sensibilisierten Frauen	4	2268	517176	598,142
Plazenten bei intrauterinem Fruchttod	7	4104	2611140	567,000
Abortplazenten	11	5641	3245349	586,285
zusammen	57	30069	16597453	

Für $\bar{x}''$ ergibt sich: $\bar{x}'' = 527,526$

Tabelle 10. Statistischer Vergleich zwischen dem Proaktivatorgehalt der Abortreste, der Infarktstellen und der Ablösungsbezirke der vorzeitig gelösten Plazenten und dem Proaktivatorgehalt der in Tabelle 9 als niedrig bezeichneten zusammengefaßten Gruppe.

Eine Aktivität auf der Hitzeplatte, d. h. ein direkt am Fibrin bzw. Fibrinogen angreifender Proaktivator findet sich in den Plazenten bei vorzeitiger Lösung der normalsitzenden Plazenta (außerhalb des Ablösungsbezirkes), in den Abortresten, in den Infarktstellen und in den Ablösungsstellen der vorzeitig gelösten Plazenten. Allerdings ist dieser Proaktivatorgehalt relativ gering, bis auf die Abortreste. Hier ist ein etwas stärkerer, direkt am Fibrin angreifender Proaktivator vorhanden.

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des Proaktivatorengehaltes der untersuchten Gewebsstücke.

I. Das Plazentargewebe, sowohl das Gewebe, das von Frauen mit normalem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf stammte, als auch das Gewebe von Frauen mit pathologischem Schwangerschafts- oder Geburtsverlauf, enthält einen ziemlich starken Proaktivator.

II. Der Proaktivator ist in dem deziduahaltigen Gewebe gegenüber dem deziduafreien Gewebe signifikant erhöht.

III. In einigen Plazenten von Frauen mit pathologischem Schwangerschafts- oder Geburtsverlauf ist die Erhöhung des Proaktivatorgehaltes in dem deziduaenthaltenen Gewebsanteil besonders ausgeprägt. Es betrifft die Plazenten von Diabetikerinnen, die Plazenten praeeklamptischer Frauen, die Plazenten bei Plazenta praevia, die Plazenten mit postpartaler Atonie und die Abortplazenten.

IV. Der Proaktivatorgehalt an verschiedenen Stellen innerhalb einer Plazenta ist nicht gleich. An makroskopisch verändertem Gewebe ist er gegenüber dem übrigen Gewebe signifikant erhöht.

V. Am stärksten ist der Proaktivatorgehalt an den Ablösungsstellen der vorzeitig gelösten Plazenten und in den Plazenten bei Plazenta praevia.

VI. Einige Plazenten enthalten auch einen direkt am Fibrin angreifenden Proaktivator. Es handelt sich um die Plazenten bei vorzeitiger Lösung der normalsitzenden Plazenta (außerhalb der Ablösungsstelle), die Infarktstellen und die Ablösungsstellen der vorzeitig gelösten Plazenten. In diesen drei Gruppen ist der direkt am Fibrin angreifende Proaktivator zwar vorhanden, aber relativ schwach. Einen stark erhöhten Gehalt an einem am Fibrin angreifenden Proaktivator weisen nur die Abortreste auf.

III. Untersuchungen über den Einfluß fibrinolytischer Gewebsaktivatoren der Plazenta auf das periphere Blut.

Wir hofften, weitere Aufschlüsse über die Wirksamkeit der Kinasen dadurch zu gewinnen, daß wir deren Gehalt im Gewebe in Beziehung zu der peripheren Blutgerinnung setzten.

Deshalb untersuchten wir bei 16 Gebärenden gleichzeitig das Plazentargewebe und die periphere Blutgerinnung. Ein Gerinnungsstatus wurde bei den Frauen erhoben, die durch starke Blutungen auffielen oder bei denen auf Grund einer pathologischen Schwangerschaft oder Geburt mit einer Störung der Gerinnung zu rechnen war.

Es handelte sich um folgende Plazenten:

Nr. 25	Nr. 75
Nr. 51	Nr. 76
Nr. 52	Nr. 80
Nr. 55	Nr. 87
Nr. 57	Nr. 91
Nr. 58	Nr. 99
Nr. 60	Nr. 101
Nr. 73	Nr. 106

Die Gebärenden, denen diese Plazenten zuzuordnen waren, wiesen Gerinnungsdefekte leichter oder schwerer Art auf. Wir beobachteten folgende Abweichungen von der normalen Blutgerinnung: Thrombozytopenien, den Mangel an Faktoren, Hyperfibrinolyse, Antifibrinolysinverminderung leichteren Grades und Afibrinogenämie.

Abortplazenten	1	1		
Abortreste	4	1	2	1

Tabelle 11. Anzahl der Plazenten von Frauen mit Gerinnungsdefekten.
Differenzierung der gefundenen Gerinnungsdefekte und die Häufigkeit ihres Auftretens in den einzelnen Plazentengruppen.

Die Afibrinogenämie und Hyperfibrinolyse, verbunden mit anderweitigen Gerinnungsdefekten, sind im Hinblick auf den Kinasengehalt von besonderer Bedeutung. Merkwürdigerweise haben wir aber beobachtet, daß zwischen diesen als schwer zu bewertenden Veränderungen und den leichten Abweichungen von der Norm keine Unterschiede im Kinasengehalt bestanden.

In den einzelnen Gruppen verglichen wir nun den Kinasengehalt der Plazenten von Gebärenden, die Gerinnungsdefekte aufwiesen, mit dem Kinasegehalt der Plazenten aller übrigen Gebärenden ohne Gerinnungsdefekte. Bei diesen Patientinnen wurde kein Gerinnungsstatus erhoben, da sich klinisch kein Anhaltspunkt für einen Schaden im Gerinnungssystem ergab.

In den einzelnen Gruppen hatten wir folgende Vergleichsmöglichkeiten:

Gruppe I: Plazenten von Frühgeburten
insgesamt 11 Fälle, davon 1 Fall mit Gerinnungsdefekten und vorhandenem Gerinnungsstatus

Gruppe II: Plazenten von Rh-sensibilisierten Frauen
insgesamt 10 Fälle, davon 3 Fälle mit Gerinnungsdefekten und vorhandenem Gerinnungsstatus

Gruppe III: Plazenten bei Plazenta praevia
insgesamt 3 Fälle, davon 2 Fälle mit Gerinnungsdefekten und vorhandenem Gerinnungsstatus

Gruppe IV: Plazenten von Entbundenen mit postpartaler Atonie
insgesamt 3 Fälle, davon 1 Fall mit Gerinnungsdefekten und vorhandenem Gerinnungsstatus

Gruppe V: Plazenten bei vorzeitiger Lösung der normalsitzenden Plazenta (außerhalb des Ablösungsbezirkes)
insgesamt 7 Fälle, davon 1 Fall mit Gerinnungsdefekten und vorhandenem Gerinnungsstatus

Gruppe VI: Abortplazenten
insgesamt 7 Fälle, davon 1 Fall mit Gerinnungsdefekten und vorhandenem Gerinnungsstatus

Gruppe VII: Abortreste
insgesamt 20 Fälle, davon 4 Fälle mit Gerinnungsdefekten und vorhandenem Gerinnungsstatus

Die Ergebnisse in den einzelnen Gruppen stellten wir in Tabelle 12a und 12b zusammen.

AKTIVATOR

Gruppe I - VII	Fibrinplatte Nativextrakt				Hitzeplatte Nativextrakt				Fibrinplatte KSCN-Extrakt				Hitzeplatte KSCN-Extrakt			
	mit Dezidua		ohne Dezidua		mit Dezidua		ohne Dezidua		mit Dezidua		ohne Dezidua		mit Dezidua		ohne Dezidua	
	M	O	M	O	M	O	M	O	M	O	M	O	M	O	M	O
I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	89	-	29	-	17	-	4
II	-	-	-	-	-	-	-	-	42	13	91	15	-	-	-	-
III	19	-	-	-	12	-	-	-	262	-	197	-	145	-	-	-
IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	53	-	48	-	-	-	-
V	-	19	-	15	-	-	-	-	116	11	81	24	42	8	-	-
VI	355	-	231	-	-	-	-	-	-	40	-	52	-	11	-	15
	M		O		M		O		M		O		M		O	
VII	-		66,9		-		58,7		311		420		-		134,8	

Tabelle 12a. Vergleich des Aktivatorengehaltes der Plazenten Gebärender, die Gerinnungsdefekte aufwiesen, mit dem Aktivatorengehalt der Plazenten aller übrigen Gebärender der Gruppen I - VII. Gruppeneinteilung siehe Seite 55 und 56.
In der Spalte M ist die jeweilige Lysisfläche in mm^2 des Plazentargewebsextraktes Gebärender mit Gerinnungsdefekten angegeben. Spalte O gibt die Lysisfläche des Plazentargewebsextraktes Gebärender ohne Gerinnungsdefekte wieder.

Gruppe I - VII	Fibrinplatte, Nativextrakt und Streptokinase				Hitzeplatte, Nativextrakt und Streptokinase			
	mit Dezidua		ohne Dezidua		mit Dezidua		ohne Dezidua	
	M	O	M	O	M	O	M	O
I	245	539	245	434	-	1	-	2
II	174	479	160	411	-	-	-	-
III	823	759	582	591	25	-	-	-
IV	515	907	461	754	-	-	28	9
V	515	767	412	811	5	41	4	55
VI	689	601	731	445	-	-	-	-

	M	O	M	O
VII	131	385	-	109,1

Tabelle 12b. Vergleich des Proaktivatorengehaltes der Plazenten Gebärender, die Gerinnungsdefekte aufweisen, mit dem Proaktivatorgehalt aller übrigen Gebärenden der Gruppen I-VII. Gruppeneinteilung siehe Seite 55 und 56.
In der Spalte M ist die jeweilige Lysisfläche in mm^2 des Plazentargewebsextraktes Gebärender mit Gerinnungsdefekten angegeben. Spalte O gibt die Lysisfläche des Plazentargewebsextraktes Gebärender ohne Gerinnungsdefekte wieder.

Auf Tabelle 12a und 12b sind die Untersuchungsergebnisse dargestellt, die sich bei dem Vergleich der Plazenten von Frauen ergaben, die in der Blutgerinnung nicht auffällig waren und bei denen keine Gerinnungsanalysen durchgeführt wurden, und der Plazenten von denjenigen Frauen, die auffällige klinische Blutungen darboten oder anderweitige pathologische Abweichungen im Schwangerschafts- und Geburtsverlauf zeigten.

Am auffälligsten sind die Unterschiede im Proaktivatorgehalt (Nativextrakt und Streptokinase auf Fibrin- und Hitzeplatte). Man sieht, daß - mit Ausnahme der Gruppen: Plazenten bei Plazenta praevia (Gruppe III) und Abortplazenten (Gruppe VI) - der Proaktivatorgehalt in all den Fällen, bei denen Gerinnungsdefekte bestehen, deutlich vermindert ist. Wir schließen daraus, - dies gilt natürlich mit einer gewissen Einschränkung bei der geringen Anzahl der Fälle - daß sich beim Auftreten einer peripheren Fibrinolyse der Proaktivatorgehalt infolge einer Ausschwemmung von Aktivatoren vermindert.

Das umgekehrte Verhalten scheint bei den Plazenten bei Plazenta praevia (Gruppe III) der Fall zu sein. Hierbei ist der Aktivatorgehalt der Plazenten von Gebärenden, die Gerinnungsdefekte aufweisen, sowohl auf der Standardfibrinplatte als auch auf der Hitzeplatte, leicht erhöht. Gleichzeitig ist der Proaktivatorgehalt in der deziduahaltigen Schicht vermehrt, nicht dagegen in dem deziduafreien Gewebe.

Zu diesem Verhalten kommt es wahrscheinlich deswegen, weil in dieser Gruppe der feingewebliche Aufbau der Plazenta nicht verändert ist, sondern es sich lediglich um eine falsche Insertion und eine dadurch bedingte abnorme Blutung handelt.

Unter den Abortplazenten (Gruppe VI) ist die Plazenta von nur einer Frau, bei der eine periphere Gerinnungsstörung in Form einer Hyperfibrinolyse, verbunden mit anderen Defekten, beobachtet wird. Diese Plazenta zeigt einen erhöhten Aktivatorengehalt im Nativextrakt, nicht dagegen im KSCN-Extrakt. Auch finden wir einen erhöhten Proaktivatorengehalt. Aus diesem einen Fall möchten wir aber keine definitiven Schlüsse ziehen.

Die deutlichsten Unterschiede bestehen bei den Abortresten (Gruppe VII). Hier stellen wir 4 Fällen mit Gerinnungsanalysen und Koagulationsdefekten 16 Fälle gegenüber, die nicht auffällig sind.

Die Fälle, bei denen wir Gerinnungsdefekte beobachten, weisen einen verminderten Aktivatorengehalt sowohl im Nativextrakt als auch im KSCN-Extrakt auf. Ebenso ist der Proaktivatorgehalt vermindert, und auch der direkt am Fibrinolysin angreifende Aktivator und Proaktivator wird vermißt. In dieser Gruppe läßt sich am deutlichsten demonstrieren, daß die Ausschwemmung von Aktivatoren und Proaktivatoren in der Peripherie zu einer Störung der Blutgerinnung führt, während der Gehalt an Aktivatoren und Proaktivatoren im Gewebe vermindert ist.

D. DISKUSSION

Die Entstehungsursache der "Afibrinogenämie intra oder post partum" ist noch ungeklärt. Man macht fibrinolytisches Material aus der Plazenta und der Dezidua für die Entstehung der Afibrinogenämie mitverantwortlich. Wie man aber aus Tabelle 1 zu Anfang unserer Ausführungen entnehmen kann, ist das Vorkommen fibrinolytischer Fermente in der Plazenta und der Dezidua selbst noch nicht vollständig erwiesen.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, eine etwaige fibrinolytische Aktivität des Plazentar- und Deziduagewebes nachzuweisen. Gleichzeitig wollten wir klären, inwieweit fibrinolytisches Material - sofern es im Plazenta- und Deziduagewebe überhaupt vorhanden ist - zur Entstehung einer Afibrinogenämie beiträgt.

Wir finden, daß in Plazentar- und Deziduagewebe von Frauen mit normalem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf nur ein sehr geringer Aktivatorgehalt vorhanden ist, während ein Proaktivator in größerer Menge nachzuweisen ist.

Ein anderes Verhalten zeigen die Plazenten von Frauen mit pathologischem Schwangerschafts- oder Geburtsverlauf. Hier ergibt sich ein gegenüber dem Plazentar- und Deziduagewebe von Normalverläufen erhöhter Gehalt an Aktivatoren und Proaktivatoren. Ja, selbst innerhalb einer Plazenta kann sich der Gehalt an Kinasen in den einzelnen Gewebsbezirken unterschiedlich verhalten. Während das weitgehend normalaussehende Plazentargewebe geringe Mengen an Kinasen aufweist, findet sich in makroskopisch veränderten Gewebsbezirken, besonders in den Infarktstellen und in den Ablösungsstellen der vorzeitig gelösten Plazenten, ein umso stärker erhöhter Kinasengehalt.

Dieser Befund scheint von besonderer Bedeutung für die Vorgänge bei der vorzeitigen Lösung der Plazenta zu sein. Es ist nicht ausgeschlossen, daß der erhöhte Kinasengehalt im ersten Stadium der vorzeitigen Lösung eine Rolle spielt, während im weiteren Verlauf der Ablösung

der Fibrinverlust in das Uteruskavum für den Koagulationsdefekt verantwortlich zu machen ist.

Aus unseren Ergebnissen glauben wir folgern zu dürfen, daß beim Einbruch von Gewebsmaterial aus der Plazenta und Dezidua von Frauen mit normalem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf in die Blutbahn in der Regel nur ein Thromboplastineffekt erzeugt wird. Das bedeutet, daß es zu einer Fibrinausfällung in peripheren Gefäßgebieten mit nachfolgender Fibrinogenverminderung oder sogar zum Fibrinogenschwund kommt. Eine gleichzeitige Fibrinolyse kann in solchen Fällen nicht durch einen Aktivator in der Blutbahn ausgelöst werden. Wenn, dann entsteht hier die Fibrinolyse durch vegetative Gegenregulationsmechanismen (Stamm, 33) oder durch gleichzeitig aus der traumatisierten Uterusmuskulatur eingeschwemmten Aktivatoren.

Anders ist die Situation bei Einschwemmung von Gewebe aus Plazenten bei pathologischen Verläufen. Es handelt sich um die Plazenten bei intrauterinem Fruchttod, die Infarktstellen, die Ablösungsbezirke der vorzeitig gelösten Plazenten und die Abortreste.

Unter diesen ragen besonders die länger im Uterus verweilenden Abortreste vor. Diese weisen einen stark erhöhten Aktivatoren- und Proaktivatorengehalt auf. Man findet bei ihnen sogar einen direkt am Fibrin angreifenden Aktivator.

Daraus schließen wir, daß beim Einbruch von derartigem Plazentargewebe in die Blutbahn zugleich mit einer Thromboplastinwirkung, eine Aktivierung der Blutfibrinolyse stattfindet, d. h., daß das ausfallende Fibrin durch die zur gleichen Zeit in Aktion tretende Blutfibrinolyse, lysiert wird. Dies hat zur Folge, daß es in solchen Fällen zu einer Summierung der blutungsauslösenden Mechanismen, also zu besonders starken Blutungen kommt.

Diese Aussage scheint sich in den Fällen, an denen periphere Gerinnungsdefekte festgestellt wurden, zu bestätigen. Hier zeigt es sich, daß eine Erhöhung der Blutfibrinolyse in der Peripherie von einer Verminderung der Aktivatoren im Gewebe begleitet ist.

Die bisher im Schrifttum verbreitete Ansicht, daß der Kinasengehalt

der Plazenta und der Dezidua keine Rolle für die Aktivierung der Blutfibrinolyse und damit für die Entstehung der "Afibrinogenämie intra oder post partum" spielt, gilt eben nur für Plazenten von Frauen mit normalem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf, nicht aber für Plazentargewebe von pathologischen Fällen.

Von besonderem Interesse ist der auch im Plazentargewebe von Frauen mit normalem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf festgestellte hohe Proaktivatorgehalt. Er beweist doch, daß auch dieses Plazentargewebe bei Hinzutritt eines Aktivators starke fibrinolytische Effekte hervorbringen kann. Dieser Aktivator kann aus makroskopisch veränderten Plazentarbezirken, insbesondere aus Infarktstellen hervorgehen und gewissermaßen zu einer Selbstaktivierung der Plazenta führen. Die Hauptquelle dürfte aber in der Uterusmuskulatur zu suchen sein, die bekanntermaßen einen sehr hohen Kinasengehalt aufweist (Albrechtsen, 2).

Praktisch spielt dies eine Rolle bei operativen Eingriffen an der schwangeren Gebärmutter, bei denen zu gleicher Zeit Plazenta und Uterusmuskulatur traumatisiert wird. Dies stimmt auch gut mit den klinischen Erfahrungen überein.

E. ZUSAMMENFASSUNG

I: Wir bestimmten die fibrinolytische Aktivität und das fibrinolytische Potential sowohl von Plazentargewebe das von Frauen mit normalem, als auch von Frauen mit pathologischem Schwangerschafts- oder Geburtsverlauf stammte. Deziduahaltige und deziduafreie Gewebsstücke wurden gesondert untersucht und miteinander verglichen.

II: In Anwendung kam die von Astrup und Müllertz (5) angegebene Methode der Standard- und Hitzeplatten aus Rinderfibrinogen.

III: Das zur Untersuchung gelangende Gewebe wurde einmal als Nativextrakt und einmal als KSCN-Extrakt aufbereitet.

IV: Wir finden, daß normales Plazentar- und Deziduagewebe von Frauen mit normalem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf sehr geringe Mengen an Aktivatoren enthält, dagegen ist der Proaktivatorgehalt auffällig hoch.

V: In Plazentar- und Deziduageweben von pathologischen Fällen ist der Aktivator- und Proaktivatorgehalt wesentlich höher als in normalen Geweben.

VI: Deziduahaltiges Plazentargewebe weist in allen Gruppen einen höheren Kinasengehalt auf als das deziduafreie Gewebe.

VII: Einen außerordentlich hohen Aktivatoren- und Proaktivatorengehalt haben Abortreste, bei denen im Gegensatz zu dem übrigen Plazentargewebe ein direkt am Fibrin angreifender Aktivator beobachtet wird.

VIII: Innerhalb einer Plazenta treten Bezirke, insbesondere Infarktstellen und Ablösungsbezirke der vorzeitig gelösten Plazenten auf, deren Kinasengehalt gegenüber dem umgebenden normalaussehenden Gewebe wesentlich erhöht sein kann.

IX: Bei Defekten der peripheren Blutgerinnung, hauptsächlich bei Hyperfibrinolyse und bei Hyperfibrinogenämie, scheint der Ki-

SCHRIFTTUMSVERZEICHNIS

1. Albrechtsen, O.K. — The fibrinolytic activity of the human endometrium. Acta Endocrinologica 23 (1956) 207

2. Albrechtsen, O.K. — Fibrinolytic activity in the organism. Universitetsforlaget I Aarhus 1959

3. Albrechtsen, O.K., Storm, O. und Trolle, D. — Fibrinolytic activity in the circulating blood following amniotic fluid infusion. Acta hemat. 14 (1955) 309

4. Astrup, T. und Albrechtsen, O.K. — The fibrinolytic activity of the human endometrium. Acta Endocrinologica 23 (1956) 207

5. Astrup, T. und Müllertz, S. — The fibrinplate method for estimating fibrinolytic activity. Arch. Bioch. Biophys. 40 (1952) 346

6. Astrup, T. und Stage, S. — Isolation of soluble fibrinolytic activator from animal tissue. Nature 170 (1952) 929

7. Beller, F.K., W. Goessner und H.J. Herrschlein — Tissue activator of the fibrinolytic system in placental tissue. Obstetr. and Gynec. 20 (1962) 117

8. Caffier, P. — Die Rolle des menschlichen Uterus als mesodermales Verdauungsorgan. Münch. med. Wochenschr. 77 (1930) 389

9. De Lee, J.B. — Fatal hemorrhagic diathesis. Amer. J. Obstetr. 44 (1901) 785

10. Dieckmann, W.J. — Blood chemistry and renal function in abruptio placentae. Amer. J. Obstetr. Gynec. 31 (1936) 734

11. Fuhrmann, K. — Untersuchung über die fibrinolytische Aktivität des Endometriums. Zentralblatt f. Gyn. 84 (1962) 1457

12. Halban, J. und O. Frankel — Zur Biochemie der Uterusmucosa. Gyn. Rundschau 1910 Heft 3

13. Halse, H. — Beiträge zur Wirkung und Bedeutung des fibrinolytischen Potentials. Z. f. d. ges. Inn. Med. 2 (1947) 613

14. Henkel, M. — Blutung nach der Geburt und ihre Behandlung. Zeitschr. f. Geb. u. Frauenheilk., Stuttg. 47 (1902) 197

15. Jervell, F. — Atonia uteri. Aufhören der Blutgerinnung während der Blutung. Zbl. Gynäk. 1922 S. 683 Referat

16. Jürgens, J. und F.K. Beller — Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse. Thieme Verlag Stuttg. 1959

17. Kaeser, O. — Fibrinolyse dans certain cas de décollement prématuré du placenta. Rév. hémat. Paris 7 (1952) 55

18. Lassen, M. — Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method. Acta physiolog. scand. 27 (1952) 371

19. Lepage, F., A. Eyquem und P. Petit — Syndrome hémorrhagique mortel, post partum, avec incoagulabilité sanguine, par fibrinolyse probable. Rév. hémat. Paris 7 (1952) 72

20. Lewis, J.H. und J.H. Ferguson — Studies on a proteolytic enzyme system of blood. J. Clin. Invest. 29 (1950) 1059

21. Libal, B. — Über das fibrinolytische Potential von Plazentagewebe. Diss. FU med. Fak. 1961

22. Marbet, R.

Fibrinolyse Probleme,
31. Tagung deutsch. Ges. f. Gynäk.
Heidelberg 1956.

Arch. Gyn. 198 (1956) 522

23. Niesert, H. W.

Das Verhalten der Fibrinolyse unter der Geburt und post partum.

Arch. Gyn. 187 (1955) 144

24. Niesert, H. W. und F. Bachmann

Untersuchungen zur Frage eines fibrinolytischen Fermentes in der Plazenta.

Zentralbl. d. Gyn. 78 (1956) 649

25. Ostreich, L. L., E. C. Veprovsky, A. Sawitzky

Blood coagulation defect associated with abruptio placentae following trauma.

Am. J. Obst. and Gyn. 67 (1954) 435

26. Peckham, C. H. and L. F. Middlebrook

Rh Isosensitization, intrauterine fetal death, and hypofibrinogenemia.

Am. J. Obst. and Gyn. 65 (1963) 644

27. Phillips, L. L., B. C. Butler and H. C. Taylor

A study of cytofibrinokinase and fibrinolysin in extracts of tissue from human Myometrium, Endometrium, Dezidua and Plazenta.

Amer. J. of Obstetr. and Gynec. 71 (1956) 342

28. Runge, H. und J. Hartert

Defibrinierung des Blutes als Ursache schwerer geburtshilflicher Blutungen.

Geb. und Frauenh. 13 (1953) 861

29. Sandmire, H. und Covalesky, B.

Afibrinogenemia resulting from amniotic fluid infusion.

United St. A. F. Med. J. 7 (1956) 1351

30. Schneider, C. L. — Rupture of the basal (dezidua) plate in abruptio plazentae: a pathway of autoextraction from the dezidua into the maternal circulation.

Amer. J. of Obstetr. and Gynec. 63 (1952) 1078

Complications of late pregnancy in rabbits.

Surg. Gynec. Obstetr. 90 (1950) 613

Fibrin embolism (disseminated intravascular coagulation).

Surg. Gynec. Obstetr. 92 (1951) 27

31. Slunsky, R. — Die Blutgerinnungsstörungen in der Geburtshilfe.

1963 J. Ambrosius Barth Leipzig S. 101 f.

32. Soulier, J. P., Petit, P. und le Bolloch A. G. — Syndromes hemorrhagiques mortels avec incoagulabilite totale par defibrination et avec fibrinolyse.

Rev. Hemat. 7 (1952) 48

33. Stamm, H. — Einführung in die Fibrinolyse.

Verlag S. Karger - Basel 1962

34. Student — zitiert nach A. Linder. Statistische Methoden.

Verlag Birkhäuser - Basel 1951

35. Tagnon, H. J. and G. E. Palade — Activation of proplasmin by a factor from mammalian tissue.

J. Clin. Invest. 29 (1950) 317

36. Tagnon, H. J. and M. L. Petermann — Activation of proplasmin by a tissue fraction.

Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 70 (1949) 359

37. Todd, A. S. — The histological localization of fibrinolysin activator.

J. Path. and Bact. 78 (1959) 281

38. Weiner, A. E., M. D. Duncan and Ch. C. Roby

Coagulation defects associated with premature seperation of the normally implanted placenta.

Amer. J. Obst. and Gyn. 60 (1950) 379

39. Weiner, A. E., Duncan, E. R., Ch. Roby, L. K. Diamond

Coagulation defects with intrauterine death from Rh Isosensitization.

Amer. J. Obst. and Gyn. 60 (1950) 1021

40. Weiner, A. E., D. E. Reid and Roby, Ch. C.

Intravascular clotting and afibrinogenemia the presumptive lethal factors in the syndrome of amniotic fluid embolism.

Am. J. Obst. and Gyn. 66 (1953) 465

41. Wille, P.

Über das Vorkommen eines fibrinolytischen Systems in der Plazenta.

Folia haematologica 1 (1957) 230

Die vorliegende Arbeit wurde an der Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg durchgeführt. Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. Hoffbauer danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und für sein förderndes Interesse.

LEBENSLAUF

Name:	Bernd-Rainer Voss
Geburtstag:	8. Mai 1939
Geburtsort:	Mainz
Schulzeit:	1947 - 1952 Volksschule in Budenheim 1952 - 1959 Altsprachliches Gymnasium in Mainz 1959 bis zum Abitur am 20. Februar 1961 Staatl. Math. -Naturw. Gymnasium St. Goarshausen
Studium:	SS 1961 Immatrikulation an der Johannes-Gutenberg Universität Mainz, Studienfach Medizin 1962 Naturwissenschaftliche Vorprüfung 1963 Ärztliche Vorprüfung WS 1963 bis zur Beendigung der ärztlichen Prüfung am 20. März 1967 Klinische Semester an der Freien Universität Berlin
Medizinal-Assistentenausbildung:	Vom 1. Juni bis zum 31. Oktober 1967 am Pathologischen Institut des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin. Vom 1. November 1967 bis zum 28. Februar 1968 an der Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg. Seit dem 1. März 1968 an der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neukölln.